



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE**



3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Centrum preventivního lékařství

Katarína Šimonová

**Aplikácia cytostatík, zdravotné riziká
pre zdravotnícky personál, možnosti
monitorovania expozície, prevencia**

**The application of the cytostatics, the health
risks for the people working in the health care
system, the possibilities of monitoring of
exposure, prevention**

Diplomová práce

Praha, březen 2008

Autor práce: Katarína Šimonová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce:

Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Pracoviště vedoucího práce:

Centrum preventivního lékařství 3.LF

Datum a rok obhajoby: 1.4. 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10. 3. 2008

Katarína Šimonová

1. Úvod	7
1.1. Hypotéza.....	7
1.2. Cieľ.....	8
1.3. Metodika.....	8
2. Rozdelenie a aplikácia cytostatík	9
2.1. Rozdelenie cytostatík.....	9
2.2. Nežiadúce účinky cytostatík.....	10
2.3. Aplikácia cytostatík.....	11
2.3.1. Perorálna aplikácia.....	11
2.3.2. Parenterálna aplikácia.....	11
2.3.2.1. Riziko extravazátov.....	13
2.3.3. Regionálna aplikácia.....	13
2.3.4. Ďalšie spôsoby podávania cytostatík.....	14
2.3.5. Úloha sestry pri aplikácii cytostatík.....	14
3. Zdravotné riziká pre zdravotnícky personál	18
3.1. Spôsoby a veľkosť expozície zdravotníckych pracovníkov.....	18
3.2. Možné následky expozície mikrodávkam cytostatík.....	19
3.2.1. Mutagénny vplyv cytostatík.....	21
3.2.2. Karcinogény v pracovnom prostredí.....	22
3.2.2.1. Karcinogenita pre človeka.....	23
3.2.3. Teratogénny vplyv cytostatík.....	24
4. Možnosti monitorovania expozície	26
4.1. Identifikácia a klasifikácia genotoxicity cytostatík.....	26
4.1.1. Krátkodobé testy mutagenity.....	26

4.1.2. Experimentálne štúdie na zvieratách	29
4.1.3. Epidemiologické štúdie	29
4.2. Hodnotenie expozície genotoxickým látkam	29
4.3. Dlhodobé monitorovanie zdravotníckych pracovníkov profesionálne exponovaných cytostatikám	33
4.4. Exkrécia cyklofosfamidu v moči a chromozomálne aberácie v periférnych lymfocytoch u zdravotníckych pracovníkov pracujúcich s cytostatikami	34
5. Prevencia	36
5.1. Hlavné zásady pre bezpečnú prácu s cytostatikami	37
5.1.1. Účinnosť preventívnych opatrení v praxi	40
5.2. Narábanie s cytostatickým odpadom	41
5.3. Preventívne prehliadky pri práci s karcinogénmi	42
6. Praktická ukážka z praxe	44
6.1. Charakteristika oddelení	44
6.2. Formy podávania chemoterapie	46
6.3. Narábanie s cytostatikami a ich príprava	47
6.4. Preventívne opatrenia pri práci s cytostatikami vo FNKV	48
7. Záver	50
8. Súhrn	51
9. Summary	52
10. Zoznam literatúry	53

1. Úvod

Súčasťou štátnice z preventívneho lekárstva v rámci magisterského štúdia všeobecného lekárstva je vypracovanie a prezentácia diplomovej práce. Ja som si vybrala tému z oblasti hygieny práce – aplikácia cytostatík, zdravotné riziká pre zdravotnícky personál, možnosti monitorovania expozície, prevencia. V tejto práci som sa snažila zamerať hlavne na zmapovanie súčasných a najnovších trendov v ochrane a prevencii voči škodlivým účinkom cytostatík pôsobiacich na zdravotnícky personál počas manipulovania s nimi a taktiež svojou ukážkou z praxe som chcela poukázať na momentálny stav a skutočné dodržovanie vhodných ochranných a preventívnych opatrení vo FNKV.

Podľa štatistických údajov je v ČR u každého piateho občana príčinou úmrtia nádorové ochorenie. Preto je nutné so zvláštnou pozornosťou sledovať každú novú možnosť, ktorá môže ku zlepšeniu liečebných úspechov prispieť. Významné postavenie v komplexnej liečbe nádorov má protinádorová chemoterapia. Aj keď základné princípy tejto metódy boli formulované už koncom 70. rokov, objavujú sa stále nové poznatky, ktoré je možné v klinickej praxi účinne využiť (Klener, 1996).

Protinádorová chemoterapia má podľa Burchenala najmenej tisícpäťstoročnú históriu. Z 1. storočia pred naším letopočtom je už zmienka o liečebnom účinku kolchicínu (Dioscorides). Systematické snahy o potlačenie malígnej proliferácie chemoterapiou možno však sledovať až od 60. rokov minulého storočia, keď Eisenman zaznamenal úspech v liečbe kožnej papilomatózy podofylotoxínom (1860) a Lissauer v liečbe chronickej myeloidnej leukémie arzénom (1865). Z minulosti je známe tiež použitie arzenu, striebra, zinku, antimónu, ortuti a bizmutu, najmä na lokálne použitie (Hal'ko, Krčméry, 1989).

1.1. Hypotéza

Cytostatiká sa v chemoterapii používajú pri liečbe malígnych tumorov. Aké sú najčastejšie spôsoby aplikácie a cesty podania, aby boli výhodné a čo

najmenej zaťažujúce ako pre pacienta, tak aj pre toho, kto je touto aplikáciou poverený? Aké sú riziká a komplikácie pri príprave a aplikácii cytostatík pre pacientov a zdravotnícky personál? Narábanie s cytostatikami je práca veľmi zodpovedná a musí byť vykonávaná riadne poučenou a vycvičenou osobou. Aké sú súčasné smernice a najnovšie poznatky o možnostiach ešte väčšieho zníženia negatívneho vplyvu cytostatík na zdravotníkov pracujúcich s nimi? Aké je minimálne vybavenie oddelení a miestností, kde dochádza k bezprostrednému styku s týmito liekmi? Sú zdravotníci naozaj profesionálne ohrození, alebo je to len postavený hypotetický fakt, ktorý ešte nie je úplne dokázaný? Aké sú možnosti monitoringu a prevencie u exponovaných skupín zdravotníkov? Na všetky tieto a mnohé ďalšie otázky som sa snažila nájsť odpoveď v mojej diplomovej práci.

1.2. Cieľ

Cieľom mojej diplomovej práce je zhodnotiť a zosumarizovať problematiku práce s cytostatikami a ich vplyvov na zdravotnícky personál, ktorý s týmito látkami prichádza dennodenne do styku počas predprípravy, riedení, aplikácii a odstraňovaní cytostatického odpadu.

1.3. Metodika

Materiály, podklady a informácie pre túto prácu som získala metódou rešerša. Pre zisťovanie nových poznatkov pre spísanie a zhodnotenie témy mojej diplomovej práce som použila bibliografické zdroje, časopisy, internetové vyhľadávače, internetové knižnice, internetové zdroje a poznatky, ktoré som videla a o ktorých som sa presvedčila v praxi.

2. Rozdelenie a aplikácia cytostatík

2.1. Rozdelenie cytostatík

Cytostatiká ako látky s antineoplastickým účinkom sa v modernej chemoterapii využívajú na liečbu malígnych tumorov. Množstvo buniek ovplyvňujú tým, že zabraňujú ich neregulovanému deleniu, ako aj tým, že poškodzujú medzibunkové prostredie, čím spôsobujú zánik buniek. Okrem ich priameho toxického účinku, ktorý ma rôzne prejavy poškodenia zdravia, sa u cytostatík prejavujú i účinky genotoxické, prejavujúce sa ich mutagénnym alebo karcinogénnym pôsobením.

Podľa mechanizmu účinku rozdeľujeme cytostatiká do 6 skupín:

- 1. Alkylačné látky** sú silnými elektrofilnými zlúčeninami, ktoré sa kovalentne viažu na nukleofilné centrá DNA bunky, na aminoskupiny, či na karboxylové a fosfátové anióny. Patria k nim: cyklofosfamid, busulfán, chlórambucil, melfalán, DTIC (dikarbazín), BCNU (karmustín), CCNU (lomustín), cisplatina, streptozotocín, horčičný dusík, estramustín, tiotepa.
- 2. Antimetabolity nukleových kyselín** zasahujú priamo alebo nepriamo do metabolizmu nukleových kyselín. Spôsobujú poruchy párovania báz, blokujú syntézu purínových a pyrimidínových báz, iné blokujú syntézu DNA priamo alebo inhibíciou príslušných enzýmov, prípadne inhibujú funkciu RNA pri proteosyntéze. Patria k nim : 5-fluorouracil, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, cytozínarabinozid (cytarabín), hydroxyurea (hydroxykarbamid), metotrexát.
- 3. Antibiotiká** vytvárajú komplexy s DNA. Molekuly týchto látok sa vsúvajú medzi reťazce dvojšpirály DNA, niektoré blokujú činnosť DNA dependentnej RNA polymerázy, čím bránia syntéze RNA podľa matrice DNA. Patria k nim: doxorubicín (adriamycín), daunorubicín (daunomycín, cerubidín), bleomycín, aktinomycín D, mitomycín C, mitramycín.

4. **Alkaloidy (antimitotiká, mitotické inhibítory)** sú bázickými látkami rastlinného pôvodu s heterocyklicky viazaným dusíkom, ktoré ovplyvňujú mechanizmus deliaceho vretienka. Patria k nim : vinblastín, vinkristín, vindezín, VP 16 (etopozoid), VM 26 (tenipozid).
5. **Ostatné** majú rôzny mechanizmus účinku. Inhibujú činnosť ribonukleotidreduktázy, ovplyvňujú medzibunkové prostredie, pričom zastavujú membránový prenos. Niektoré blokujú samotnú proteosyntézu. Patria k nim: l-asparagináza, hexametylmelamín, mitotán op-DDD, aminoglutetimid, prokarbazín.

Väčšina týchto látok sú látky syntetické, niektoré antibiotiká a mitotické inhibítory patria k látkam prírodným. Väčšina antineoplastických látok potrebuje na vyvolanie svojho účinku metabolickú aktiváciu v pečeni a väčšina z nich sa vylučuje močom v metabolicky aktívnej forme.

2.2. Nežiadúce účinky cytostatík

Cytostatiká tým, že narušujú bunkový metabolizmus, rast buniek a ich delenie, patria medzi látky s najväčšou incidenciou nežiadúcich reakcií.

Medzi včasné vedľajšie účinky liečby cytostatikami patrí celková nevoľnosť, malátnosť stomatitída, gastritída, vracanie, hnačky, zvýšená telesná teplota, triaška, vypadávanie vlasov. Vážnym a typickým príznakom liečby prakticky všetkých cytostatík je útlm kostnej drene. Ide o poruchu krvotvorby s prejavom leukopénie, anémie a trombocytopénie s následným krvácaním. Narušuje sa aj funkcia srdca, prejavuje sa poškodenie pľúc, znižuje sa činnosť pohlavných žliaz, vedúca až k azoospermii a amenorrhoe. Po dlhodobej liečbe cyklofosfamidom sa pozorovala atrofia semenníkov, sterilita, pri podávaní vinca alkaloidov a alkylačných látok dysplázia gonád, zvýšený výskyt spontánnych potratov a vrodených vývojových chýb. Cytostatiká majú výrazný neurotoxický, nefrotoxický a hepatotoxický účinok. Cytostatiká potláčajú humorálnu a celulárnu imunitu, čo svedčí hlavne o zvýšenej náchylnosti k mikrobiálnym infekciám, vedú k zvýšenej precitlivenosti kože a k ďalším alergickým reakciám (Kvasnicová, Schmidtová, 2006).

Tieto vedľajšie účinky prejavujúce sa u pacientov liečených cytostatikami sa podľa viacerých autorov môžu v určitom rozsahu prejavovať aj **u pracovníkov, ktorí s týmito látkami pracujú**. Expozícia týmto látkam sa môže prejaviť pri riedení roztokov, odvzdušňovaní aplikačných súprav a striekačiek, pri manipulácii s odpadom, výlučkami, bielizňou pacientov, iným materiálom kontaminovaným cytostatikami, ako i vírením usadeného prachu (Sorsa et al., 1988). Výnimočne môže nastať kontaminácia kože, sliznice ústnej a nosovej dutiny, ako i očí vystreknutím roztoku cytostatika zo striekačky.

2.3. Aplikácia cytostatík

Rozhodnutie o spôsobe podania (aplikácie) cytostatika chorému závisí od množstva faktorov – od veku a celkového stavu chorého, od plánovaného druhu liečby a odporučených spôsobov podania (injekčné, perorálne...), od prípadnej nevyhnutnosti prídavnej liečby (hydratácia, alkalizácia), od potreby chemoterapie alebo nutričnej podpory, od predpokladaných vedľajších účinkov cytostatika (nevoľnosť, vracanie..) a od rozhodnutia chorého, prípadne jeho rodiny (Vorlíček, 2000).

2.3.1. Perorálna aplikácia

Perorálna aplikácia je najjednoduchšia a pre pacienta často najprijateľnejšia forma podania cytostatika. Je možná iba u cytostatík, ktoré sú dobre vstrebateľné a nedráždia gastrointestinálny trakt. Pacient musí byť dobre informovaný a musí spolupracovať. Sestra ho poučí o správnom dávkovaní, o spôsobe užitia (pred jedlom, po jedle), o vhodných tekutinách na zapitie perorálneho cytostatika. Napr. cyklofosfamid sa užíva po jedle, najlepšie studenom (po zmrzline).

2.3.2. Parenterálna aplikácia

Najčastejším spôsobom podania cytostatika je parenterálna aplikácia. Umožňuje presné dávkovanie, rýchlejšie dosiahnutie požadovanej koncentrácie a prienik do cieľového tkaniva.

Spravidla ide o intravenózne (i.v.) podávanie vo forme i.v. injekcie (bolus), miniinfúzie alebo niekoľkohodinovej až kontinuálnej niekoľkodennej infúzie. Je nevyhnutné, aby bola podávaná kvalifikovanými zdravotníkmi pracovníkmi a s rešpektovaním právnej normy. Podľa Vyhlášky č. 364/2005 MZ SR môže sestra na základe indikácie lekára a písomného poverenia samostatne podávať intravenózne lieky.

Pri jednorazovej i.v. injekcii sestra používa spojovaciu hadičku medzi ihlou a striekačkou. Po napichnutí ihly sa presvedčí aspiráciou, či je v žile, potom podá 5 – 10 ml fyziologického roztoku. Sestra aplikuje roztok cytostatika (vo forme i.v. bolusu alebo miniinfúzie) a nakoniec žilu opäť prepláchne 20 ml fyziologického roztoku. Pri predpokladanej dlhodobej aplikácii používame flexibilné i.v. periférne kanyly, ktoré môžu byť zavedené v žile dlhodobo (2 – 3 dni) a umožňujú pacientovi voľný pohyb. Sestra kladie dôraz na správny výber miesta aplikácie kanyly – najvhodnejší je povrchový žilný systém na predlaktí, prípadne na chrbte ruky. Počas aplikácie chemoterapeutika sestra sleduje miesto vpichu, či nedošlo k paravenóznemu úniku cytostatika. Pýta sa pacienta na subjektívne pocity, ako je štipanie, bolesť v mieste aplikácie. Po ukončení aplikácie sestra prepláchne intravenózny periférny katéter fyziologickým roztokom a aplikuje doň heparínovú zátku, ktorá zabráni upchatiu katétra. U hemofilikov sa do i.v. periférnych kanýl vkladá mandrén, prípadne sa preplachujú 20 ml FR každé 2 hodiny.

Pri nevyhnutnosti aplikácie veľkých objemov roztokov cytostatík, ďalej pri aplikácii dlhodobej i.v. chemoterapie či nedostatočnom povrchovom žilovom systéme lekár indikuje kanyláciu centrálnych žíl (vena subclavia, vena jugularis interna, vena femoralis) pomocou katétrov (jednocestných, dvojcestných a viaccestných, krátkodobých, dlhodobých – Hickmanov, Broviacov a pod.). V súčasnosti sa problém prístupu do venózneho systému rieši implantáciou portu pod kožu pacienta. Ide o komôrku s hrubou silikónovou membránou, ktorá tvorí nepriehľadnú bariéru medzi komôrkou a okolím. Katéter, ktorý z nej vychádza, je zavedený do cieľovej žily (horná dutá žila). Port zvyšuje kvalitu života pacienta

(nie je viditeľný, neobmedzuje pohybové aktivity) a umožňuje dlhodobé používanie – niekoľko mesiacov až rok.

Intramuskulárne a subkutánne podávanie cytostatík je menej časté, najmä pre výraznú agresivitu cytostatika. Sestra strieda miesta vpichu, vyhýba sa zdureným lokalitám a hematómom.

2.3.2.1. Riziko extravazátov

Z hľadiska bezpečnej aplikácie delíme cytostatiká do troch skupín, podľa toho, či pri úniku liečiva mimo žilu hrozí či nehrozí vznik extravazátov (poškodenie tkaniva v okolí vpichu charakteru zánetu až nekrózy s rozvojom príznakov a následným liečením v dĺžke niekoľko týždňov až mesiacov). Tieto skupiny sa nazývajú:

- Nonvezikanty** – nespôsobia poškodenie (napr. hycamtin, oxaliplatina, cytarabin, metotrexat)
- Iritanty** – dráždia, pália pri prechode odvodnou žilou, ale pri úniku mimo žilu nespôsobia nekrozu (napr. estramustin, dakarbazin, fluorouracil)
- Vezikanty** – vysoké riziko vzniku nekrózy pri úniku mimo žilu (napr. doxorubicin, epirubicin, mitomycin, vincristin, vinorelbin, vinblastin).

Únik liečiva mimo cieľovú cievu (ale aj podozrenie na únik cytostatického liečiva) hlási sestra lekárovi a ďalej vždy ošetruje tak, akoby k úniku mimo žilu došlo. Prvým krokom je zastavenie aplikácie a snaha o aspiráciu uniknutého liečiva. Ďalej nasleduje ošetrovanie podľa štandardu ošetrovania extravazátov jednotlivých cytostatických liečiv, poučenie pacienta a dokumentácia.

2.3.3. Regionálna aplikácia

Cieľom regionálnej aplikácie je podať maximálnu koncentráciu cytostatika v mieste nádoru, aby sa tým dosiahol čo najväčší terapeutický účinok. Realizuje sa intratekálnym, intraperitoneálnym, intrapleurálnym a intraarteriálnym podávaním lieku. Úloha sestry pri regionálnej aplikácii spočíva v príprave

pomôcok, v somatickej (uloženie do vhodnej polohy) a psychickej príprave pacienta, spolupráci s lekárom počas aplikácie cytostatika, ošetrovaní miesta vpichu po aplikácii a sledovaní celkového stavu pacienta.

Lokálna aplikácia sa vykonáva veľmi zriedkavo. Ide o intratumorovú, intraluminálnu (instilácia cytostatika do močového mechúra) a vonkajšiu aplikáciu vo forme mastí pri liečbe nádorov kože.

2.3.4. Ďalšie spôsoby podávania cytostatík

- Monochemoterapia** – liečba jediným cytostatikom. Je používaná sporadicky, napr. v adjuvantnej liečbe kolorektálneho karcinómu.
- Kombinovaná chemoterapia**, používaná najčastejšie. Znamená podávanie kombinácie viacerých cytostatík súčasne alebo v časovej následnosti.
- Vysokodávkovaná chemoterapia** – ide o podávanie vysokých dávok (high dose) cytostatík, napr. v liečbe Hodgkinovej choroby či mnohopočetného myelomu.

2.3.5. Úloha sestry pri aplikácii cytostatík

S onkologickými pacientmi sa zdravotnícky personál stretáva nielen na onkologických oddeleniach a ambulanciách, ale aj v ambulanciách všeobecných lekárov či v domácej ošetrovateľskej starostlivosti. Sestra má nezastupiteľnú úlohu v manažmente zvládania nežiadúcich účinkov chemoterapie, medzi ktoré patria aj lokálne ťažkosti (nekrózy). Musí preto mať kvalitné a spoľahlivé vedomosti o spôsoboch podávania cytostatík, aby vedela poskytnúť adekvátnu starostlivosť pacientom počas ich aplikácie a po nej.

Základné úlohy sestier pri aplikácii chemoterapie:

1. Komunikácia s pacientom a jeho rodinnými príslušníkmi

Komunikácia sa považuje za dôležitý aspekt lekárskej a ošetrovateľskej starostlivosti s ďalekosiahlym dopadom. Je základnou a nedeliteľnou súčasťou starostlivosti, ktorú sestry poskytujú. Komunikácia musí byť jasná, zahrňuje

verbálnu i neverbálnu reč, ktorá vyjadruje pocity a prenáša informácie. Efektívna komunikácia je nevyhnutná, aby mohli pacienti a ich rodiny rozhodovať o svojom zdraví a získali informácie o možnostiach liečby a vedľajších účinkoch liečby. Cieľom efektívnej profesionálnej komunikácie s pacientom a jeho rodinou je vytvoriť prostredie dôvery a spolupráce v prospech pacienta, poskytovať priebežné informácie k organizácii a priebehu liečby a spätne získavať od pacienta údaje o jeho zdravotnom stave. Je na mieste pripomenúť povinnosť mlčanlivosti a rešpektovania prání pacienta v záležitosti podávania informácií o jeho zdravotnom stave. Efektívna komunikácia pozitívne prispieva k uzdraveniu pacienta tým, že tlmí strach a zmätok, pomáha pri úzkosti a strese, pomáha zmierniť bolesť a znížiť počet komplikácií a vedľajších účinkov a zlepšuje spoluprácu s pacientom.

Sestry sa podieľajú na vzdelávaní pacientov tým, že:

- podávajú pacientom opakované, ústne a písomné informácie (formou letákov a špecializovaných brožúr) o liečbe a chemoterapii obecne, o konkrétnych cytostatických režimoch, ktorými sú pacienti liečení, o intervaloch medzi podávaním jednotlivých sérií chemoterapie, upozorňujú na včasné i neskoršie vedľajšie účinky chemoterapie a poučujú pacientov o najvhodnejšej prevencii
- podnecujú pacientov k vhodným aktivitám a dodržovaniu diétnych odporúčení
- cielenými dotazmi kontrolujú, či pacienti dobre pochopili povedané fakty
- garantujú jednotný a zrozumiteľný tok informácií s rešpektom k individuálnym okolnostiam a potrebám pacientov
- povzbudzujú a psychicky podporujú pacienta a jeho blízkych po celú dobu liečby
- starajú sa o rešpektovanie súkromia pacienta za podmienok hospitalizácie i ambulantného liečenia

- prepojujú svojou činnosťou multidisciplinárny tím, ktorý sa stará o onkologického pacienta
- sledujú nepriaznivé reakcie pacienta (psychické a telesné).

2. Starostlivosť o žilné vstupy

Cieľom sestier pri starostlivosti o venózne vstupy je udržiavať i.v. vstupy priechodné, zaistiť maximálnu dĺžku používania a zabrániť infekčným komplikáciám. Starostlivosť o i.v. vstupy (hlavne o centrálnu katétru) a aplikácia chemoterapie patrí do rúk len písomne povereným sestram, preškoleným v ošetrovaní portov a Hickmanových katérov. Je účelné, aby každé pracovisko, ktoré porty a Hickmanove katétre ošetruje, malo vyškolenú tzv. portovú sestru, ktorá vykonáva základné poučenie pacientov – nositeľov portov a Hickmanových katérov, ošetruje centrálnu katétru a je školiteľkou starostlivosti o tieto vstupy pre ďalšie sestry. Portová sestra má za úlohu tiež vedenie databázy všetkých implantovaných katérov.

3. Aplikácia chemoterapie a sledovanie nežiadúcich vedľajších účinkov

Pri aplikácii chemoterapie sa sestry riadia ordináciou lekára, dodržiavajú precízne časový postup premedikácie (hlavne u skupiny taxanov) a vlastnej aplikácie. U krátkych režimov rešpektujú zásadu, že ako prvý je aplikovaný vezikant a až potom ostatné cytostatické liečivá. Tiež pri kontinuálnom podávaní prenosnou pumpou sestry v pravidelných intervaloch kontrolujú priebeh podávania. Vždy po ukončení aplikácie je povinnosťou sestry prepláchnuť odvodnú žilu fyziologickým roztokom (s výnimkou oxaliplatiny, kde je predpísané použitie 5% roztoku glukózy). Po celú dobu aplikácie sestry udržiavajú s pacientom kontakt, rešpektujú jeho subjektívne pocity a detekujú známky začínajúcich komplikácií (napr. senzitivne reakcie, odvodné a lokálne reakcie, vznik extravazátov) a ihneď na ne reagujú. Pracujú sústredene a nepodceňujú detaily.

4. Vedenie dokumentácie a precízna likvidácia cytostatického odpadu

Nedielnou súčasťou práce sestry je plánovanie a vykonávanie starostlivosti, priebežná kontrola, hodnotenie a zaznamenávanie všetkých predpísaných údajov.

Pri príprave a aplikácii chemoterapie sa jedná o kontrolu viacstupňovú, overujúcu cytostatické liečivá preberané z lekárne a predávané k aplikácii. Svojim podpisom sestry potvrdzujú zavedenie a ošetrovanie flexil, aplikáciu do centrálnych venózných vstupov. Robia pravidelné zápisy do Průkazů nositelů portů a Hickmanových katétrů. U hospitalizovaných pacientov sestry zaznamenávajú výskyt a mieru vedľajších účinkov chemoterapie a sledujú príjem a výdaj tekutín (aplikácia cisplatiny).

Všetko, čo bolo, alebo mohlo byť kontaminované cytostatickými liečivami, považujeme za cytostatický odpad a nakladáme s ním podľa platných vyhlášok. V prípade, že dôjde k poškodeniu infúzných vakov (nap. pri transporte), potriesneniu pokožky, rozbitiu ampulí, rozliatiu atd. (pri manipulácii, aplikácii), hodnotíme takúto situáciu ako havarijnú a postupujeme podľa vopred stanoveného plánu. Najúčelnejšie je formovať tento plán ako štandard riešenia havarijnej situácie. Podľa štandardu potom kompetentní pracovníci vykonajú likvidáciu havarijnej situácie – deaktivujú a dekontaminujú zasiahnuté miesta. O udalosti podajú tzv. hlásenie o mimoriadnej situácii, prípadne o škode alebo pracovnom úraze.

3. Zdravotné riziká pre zdravotnícky personál

Podávanie chemoterapeutík pri liečbe rakoviny a ostatných chorôb sa rozšírilo od roku 1960. V súvislosti s tým sa postupom času zmenil spôsob podávania chemoterapie z prevažne hospitalizovaných pacientov na prevažne ambulantných pacientov (Martin, 2002). Správy o možnom riziku manipulácie s cytostatikami budia značnú pozornosť a sú zdrojom neistôt a obáv pracovníkov onkologických a hematologických pracovísk.

3.1. Spôsoby a veľkosť expozície zdravotníckych pracovníkov

Každý zdravotnícky pracovník, ktorý manipuluje s cytostatikami je vystavený riziku obmedzeného príjmu cytostatika do vlastného organizmu. Vo všeobecnosti, pracovné výkony, ktoré predstavujú najväčšie riziko expozície sú príprava a podávanie cytostatík, odstraňovanie cytostatického odpadu a narábanie s exkrétni pacientov. Počas priebehu liečby pacienta môžu byť zdravotnícky pracovníci nedopatrením vystavený týmto látkam, čím sa dostávajú do rizika potencionalneho akútneho a chronického škodlivého efektu (Martin, 2002). Pri príprave a aplikácii injekčne podávaných cytostatík môže dôjsť k úniku lieku z ihly a potriesneniu kože ošetrojúcemu personálu, poprípade ku vzniku aerosolu, ktorý potom umožňuje vstrebávanie cytostatika inhalačnou cestou. Toto riziko sa zväčšuje hlavne pri riedení suchej substancie príslušným rozpúšťadlom, kedy pri neopatrnej manipulácii alebo pri odvodušňovaní fľaštičky môže uniknúť väčšie množstvo lieku. Ďalším zdrojom aerosolu môže byť odstrekovanie vzduchovej bubliny zo striekačky alebo neopatrná manipulácia s použitou injekčnou striekačkou, obsahujúcou zvyšok nariadeného cytostatika. U perorálnych prípravkov je riziko expozície minimálne, aj keď aj tu nabádajú niektorí autori k opatrnosti, v prípade, že sú pacientovi podávané neobdukované tablety. Napriek tomu, že existujú doklady o schopnosti prieniku niektorých cytostatík nepoškodenou pokožkou, sú množstvá, ktoré sa môžu vstrebať pri náhodnom (a krátkodobom) potriesnení kože úplne minimálne. Taktiež formou aerosolu môže zdravotnícky pracovník prijať len veľmi obmedzené množstvo cytostatika, ako vyplýva z nasledujúceho príkladu.

V prípade, že by sestra riediaci metotrexát vystrekla celý obsah injekčnej striekačky s 5 mg metotrexátu do priestoru uzavretej a nevetranej miestnosti o rozmeroch $3 \times 3 \times 2$ m, môže vzniknúť aerosol o koncentrácii 5 : 18 000 v 1 litre, tj. 0,00027 mg metotrexátu v 1 litre. Keby sme predpokladali, že pri minútovej ventilácii 8 litrov sa bude sestra v miestnosti zdržovať 15 minút, môže inhalovať $0,00027 \times 8 \times 15 = 0,032$ mg, čiže 32 μ g metotrexátu. Aj keď ide o hrubý schématický príklad, ktorý neberie na zreteľ možnosť nerovnomernej distribúcie cytostatika v priestore, nie je potrebné zdôrazňovať, že k tak „vysokej“ koncentrácii cytostatika pri úniku jednej alebo niekoľkých kvapiek nemôže prakticky dôjsť. Väčší priestor a jeho vetranie veľkosť inhalovanej dávky ďalej znižujú.

Úvahy o možnej kumulácii dávok pri opakovanej expozícii môžeme samozrejme teoreticky pripustiť, ale z praxe vieme, že práve rýchla inaktivácia a vylučovanie cytostík bráni často dosiahnutiu potrebného terapeutického (cytostatického) účinku i po aplikácii vysokej dávky. Môžu teda vôbec zmienené mikrokvanta cytostatika ohroziť zdravotnícky personál?

3.2. Možné následky expozície mikrodávkam cytostatík

Pokiaľ ide o účinkov cytostatík na inhibíciu bunecnej proliferácie, zdá sa poškodenie personálu vylúčené. Tzv. cell killing effect je závislý na určitej prahovej dávke. Nízke dávky sú neúčinné, vysoké vyplenia celú proliferujúcu populáciu. Antiproliferačný účinok má teda charakter účinku deterministického (nestochastického). Z tohto pohľadu sa javia napr. údaje o poškodení slizníc u sestier riediacich metotrexát ako nepodložené. K poškodeniu slizníc dochádza v dôsledku inhibície proliferácie buniek epitelu, čo pri predpokladanej inhalácii minimálnych koncentrácií je prakticky vylúčené. Z rovnakých dôvodov nemôžeme súhlasiť s názorom, že by mikrodávky cytostatík mohli spôsobiť selektívnu inhibíciu proliferácie buniek vlasových folikulov a boli tak zodpovedné za alopeciu pracovníkov onkologických oddelení.

Valanis, Vollmer, Labuhn a Glass (1993) podali správu o pozitívnom vzťahu medzi stupňom zasiahnutia kože cytostatikami a prítomnosťou akútnych

symptómov u zdravotníckeho personálu. U zdravotníckeho personálu vystaveného týmto látkam je riziko výskytu aj iných vedľajších efektov ako je nauzea a zvracanie, diarrhoea, chronický kašeľ, zvýšený výskyt infekcií, myelosuprese, menštruačné poruchy, závrate, bolesť hlavy a podráždenie očí (Buchancová et al., 2003). Podľa holandského autora Dr. Paula J. M. Sessinka patria k akútnym účinkom pôsobenia cytostatík aj rôzne vplyvy na vnútorné orgány ako sú ledviny, jatra, močový mechúr a pľúca.

U väčšiny cytostatík bolo dokázané mutagénne a karcinogénne pôsobenie v podmienkach *in vivo* (Sorsa et al., 1988). Potencionálne škodlivé reakcie súvisiace s pracovnou expozíciou cytostatikám zahŕňajú chromozomálne aberácie a nepriaznivé vplyvy na reprodukciu (Mušák, Kišová, Buchancová, 2000). Škodlivý faktor predstavovaný cytostatikom zvyšuje pravdepodobnosť malígnej transformácie buniek, resp. mutácie. Predpokladá sa, že tento typ účinku je úmerný dávke a táto úmernosť platí i v oblasti dávok najnižších. Zavádza sa teda predpoklad linearitý a bezprahovosti a tieto účinky môžeme analogicky ako ionizujúce žiarenie označiť ako účinky stochastické. Pokiaľ je zdravotnícky pracovník vystavený pôsobeniu cytostatika, potom pri neznalosti údajov o vzťahu dávky a kancerogénneho účinku (mutagénneho) a pri rešpektovaní hypotézy bezprahovosti a linearitý je zrejmé, že riziko kancerogénneho účinku nemôžeme vylúčiť. Doklady o kancerogénnom účinku máme len z oblasti terapeutických dávok. Je to napr. zvýšený výskyt karcinómu močového mechúra u pacientov dlhodobo liečených cyklofosfamidom, alebo výskyt tzv. druhotných malignít.

Pokiaľ ide o kancerogénny účinok mikrodávok cytostatík, chýba zatiaľ akýkoľvek doklad o vzniku nádorového ochorenia v súvislosti s predošlou profesionálnou expozíciou. Incidencia nádorových ochorení medzi pracovníkmi chemoterapeutických oddelení sa nelíši od výskytu nádorových ochorení v zrovnateľnej kontrolnej populácii. Oproti tomu existuje rada prác demonštrujúcich mutagénne účinky mikrodávok v laboratórnych testoch. Pri znalosti vzťahov medzi mutagénnym a kancerogénnym účinkom nejde toto zistenie bagatelizovať.

3.2.1. Mutagénny vplyv cytostatík

Aj keď je genetický materiál stály a mechanizmy jeho duplikácie sú veľmi presné, DNA je dynamickou makromolekulou, v ktorej prebiehajú neustále zmeny. Príčinou je nielen ľahká reaktivnosť DNA s chemickými zlúčeninami, ale aj vplyv fyzikálnych činiteľov, ktoré sa nachádzajú v prostredí.

Mutáciou rozumieme dedičnú zmenu genetického materiálu, ktorá sa prejavuje väčšinou vo fenotype. Podľa úrovne, na ktorej mutácie vznikajú, rozlišujeme génové (bodové) mutácie a chromozómové aberácie. Vznik indukovaných mutácií je spojený s pôsobením konkrétnych činiteľov – mutagénov.

Mutagény sú faktory, ktoré zvyšujú mutačnú frekvenciu zmenou DNA. Cytostatiká prenikajú do organizmu rôznymi cestami a ich kontakt s genetickými štruktúrami je podmienený procesom transportu, metabolizmom a prestupom bunkovými membránami. Mnohé reaktívne látky sa stávajú mutagénymi až v priebehu biotransformácie. Enzymové systémy zapojené do transportu a biotransformácie sú nielen druhovo, ale aj individuálne špecifické.

Základom mutagenézy je pôsobenie chemických, fyzikálnych a biologických látok v životnom a pracovnom prostredí, ktoré sú schopné indukovať zmeny v genetickej štruktúre živého organizmu. V užšom zmysle ňou rozumieme vznik mutácií pohlavných buniek, teda gametických mutácií, ktoré sú ako jediné dedičné. Spoločným mechanizmom vzniku dedičného ochorenia, zhubného novotvaru a vrodenej vývojovej chyby môže byť mutácia. Látka, ktorá má mutagénny účinok, môže geneticky poškodzovať potomstvo, vyvolávať vývinové anomálie a indukovať neoplázie. Skutočne sa potvrdilo, že veľká časť karcinogénov patrí k mutagénom alebo sa stanú mutagénymi v priebehu biotransformácie v organizme. Túto skupinu karcinogénov označujeme ako genotoxické karcinogény. K cytostatikám, ktoré spôsobujú prekríženia DNA patria najmä alkylačné látky.

Karcinogény však predstavujú širšiu skupinu látok než mutagény. Známých je iba málo mutagénov, ktoré by nemali dokázanú karcinogenitu.

Spájanie mutagenity s teratogenitou je podstatne menšie, má však podobný charakter. Aj keď je každý mutagén potenciálnym teratogénom, teratogény pôsobia na vývoj zárodka väčšinou inými mechanizmami. Mutagény predstavujú iba malú časť z týchto vplyvov.

Porovnávané javy majú okrem rozdielneho klinického efektu aj ďalšie špecifiká. Somatickú mutáciu s karcinogénnym dosahom môže vyvolať mutagén kedykoľvek v priebehu života a jej efekt (neoplázia) sa môže prejaviť až po desaťročiach. Karcinogenéza je okrem toho viacstupňový proces, pričom somatická mutácia nie je jediným predpokladom neoplastického procesu. Teratogénny účinok sa prejavuje vplyvom toxickéj látky na vývoj plodu. Medzi časom pôsobenia mutagénu s teratogénnym účinkom a časom manifestácie (potrat, pôrod malformovaného plodu) uplynie spravidla iba niekoľko mesiacov. Zatiaľ čo gametické mutácie majú viacgeneračný dosah, následky karcinogenézy a mutagenézy sa obmedzujú na postihnutú generáciu.

3.2.2. Karcinogény v pracovnom prostredí

Podľa IARC (1998) sa karcinogénne látky a karcinogénne faktory vyznačujú schopnosťou zvýšiť incidenciu malígnych nádorov v populácii, ktorá bola vystavená ich pôsobeniu. Jednotlivé karcinogény pôsobia pravdepodobne zásadne odlišnými mechanizmami.

Rozdelenie karcinogénov do skupín podľa legislatívnych úprav SR vychádza z legislatívy EÚ (Council Directive, 1990).

Medzi expozíciou karcinogénu a prvou manifestáciou nádorového ochorenia je tzv. indukčno – latentné obdobie. Pri väčšine nádorov trvá tento interval 15 – 25 rokov, ale môže byť aj dlhší.

V karcinogenéze v nadväznosti na expozíciu rozlišujeme 5 stupňov. Aj keď sa doteraz nepodarilo zistiť prahový účinok, súčasné poznatky svedčia o zvyšovaní rizika vzniku nádorov a skracovaní obdobia latencie v závislosti od dávky karcinogénu, ktorú organizmus prijal po expozícii.

Takmer s určitou možno povedať, že **iniciácia** je výsledkom ireverzibilnej genetickej zmeny súvisiacej s vystupňovaním mutačnej aktivity rôznymi priamymi alebo nepriamymi mechanizmami niektorých karcinogénnych látok, ktoré tvoria priame interakcie s DNA. Mnohé karcinogénne látky pôsobia nepriamo a na mutagénnu činnosť potrebujú metabolickú aktiváciu. Karcinogény pôsobiace priamo (napr. alkylačné látky) nepotrebujú metabolickú aktiváciu. Sú elektrofilnými látkami a nádory môžu vytvárať v rozličných tkanivách. Samotné iniciátory sú karcinogénne, genotoxické, elektrofilné a vysoko reaktívne. Sú aktívne v krátkodobých testoch, nedá sa pri nich overiť prahová dávka a jedna expozícia môže stačiť na indukciu nádorového procesu.

Promócia súvisí s expanziou iniciovaných buniek na klon transferovaných buniek. Prebieha epigenetickými mechanizmami a je reverzibilným procesom. Samotné promóty nie sú karcinogénne, genotoxické a elektrofilné, neviažu sa na DNA a ich účinok je pravdepodobne reverzibilný. Nie sú aktívne v krátkodobých testoch mutagenity, pravdepodobne existuje prahová dávka a na indukciu procesu je potrebná opakovaná expozícia.

Konverzia predstavuje sériu genetických zmien, ktoré sa týkajú premeny benígnych foriem na formy malígne.

Progresia sa prejavuje klinickou manifestáciou karcinómu. Len čo sa nádorové bunky dostanú do neskorého štádia progresie, stanú sa heterogénnymi a pod silným selekčným tlakom sa začnú rýchlo rozvíjať.

3.2.2.1. Karcinogenita pre človeka

Dôkazy karcinogenity získané štúdiami v ľudskej populácii možno rozdeliť do 4 kategórií:

- dostatočné dôkazy karcinogenity** – ak boli získané dôkazy o kauzálnom vzťahu medzi expozíciou danému agensu a vznikom rakoviny u človeka v tých štúdiách, v ktorých sa dá dostatočne spoľahlivo vylúčiť náhoda (bias – systematická chyba, confounding – skreslenie),

- **obmedzené dôkazy karcinogenity** – ak sa zistil pozitívny vzťah medzi expozíciou danému agensu a rakovinou u človeka a kauzálna interpretácia je dostatočná, nedajú sa však dostatočne spoľahlivo vylúčiť náhody,
- **nedostatočné dôkazy karcinogenity** – ak ide o nedostatočne kvalitné a neúplné štúdie, v ktorých chýbajú spoľahlivé štatistické dôkazy o existencii alebo absencii kauzálneho vzťahu,
- **dôkazy svedčiace o absencii karcinogenity** – ak je viacero adekvátnych štúdií zameraných na sledovanie širokého rozsahu dávok skúmaného agensu, ktorému boli ľudia exponovaní a ktoré nepotvrdzujú priamy vzťah medzi expozíciou a akýmkoľvek typom rakoviny na ktorejkoľvek úrovni štúdie; takéto závery sú limitované miestom sledovania, dávkami a dĺžkou pozorovania.

3.2.3. Teratogénny vplyv cytostatík

Teratogény sú faktory, ktoré spôsobujú kongenitálne malformácie. Teratogenita a fetotoxicita je úzko spojená s prechodom cytostatika placentou. V druhom a treťom trimestri gravidity, keď rastú a dozrievajú orgány, môžu spôsobiť takéto látky poškodenie tkaniva, rastovú retardáciu a funkčné zmeny plodu a vplývať aj na formovanie a funkciu endokrinného, imunitného alebo urogenitálneho systému.

Hodnotenie reprodukčného rizika na pracoviskách je zamerané na druh toxického látky, výšku a spôsob expozície, celkové zdravotné problémy, gynekologické ťažkosti spojené s menštruáciou a antikoncepciou, problémy s koncepciou, počet gravidít, neúspešné gravidity, spontánne potraty a poruchy pri narodení detí. Dôležité je včasné zistenie gravidity a minimalizovanie vplyvu toxického látky.

O poškodzovaní reprodukčného systému toxickými látkami poskytujú najlepšie informácie epidemiologické štúdie. Dôležitá je anamnéza týkajúca sa reprodukčného procesu a profesionálnej expozície. Včasné spontánne potraty sa zisťujú ťažko, sú však citlivým markerom na zisťovanie reprodukčných strát.

U žien pracujúcich v zdravotníctve zvyšujú cytostatiká výskyt spontánnych potratov a vrodených malformácií plodu (Buchancová et al., 2003). Taktiež je tu pozorovaný zvýšený počet rodiacich sa novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (Sessink).

4. Možnosti monitorovania expozície

Povinnosťou zamestnávateľa je hodnotiť a obmedzovať riziká ohrozenia života a zdravia zamestnancov pri výkone práce. V prípade pracovísk s možnou expozíciou chemickým škodlivinám je pri analýze rizík potrebné:

- identifikovať možné zdroje významnej expozície
- zistiť nebezpečné vlastnosti látok, ktorým sú alebo môžu byť pracovníci exponovaní
- určiť dĺžku a typ expozície (inhalačná, dermálna, kombinovaná), objektivizovať jej úroveň (zaistiť meranie koncentrácie plynov, pár, aerosolov v ovzduší a robenie biologických expozičných testov)
- zistiť prípustné limity platné v ČR alebo prijaté v štátoch EÚ, stanovené orgánom ochrany verejného zdravia, doporučené odbornými inštitúciami (napr. Štátnym zdravotným ústavom v Prahe) a pod.
- porovnať zistenú úroveň expozície s limitnými hodnotami (Brhel, 2005).

4.1. Identifikácia a klasifikácia genotoxicity cytostatík

Na identifikáciu a klasifikáciu rizika chemickej genotoxicity sa používajú krátkodobé skriningové testy na mutagenitu, experimentálne štúdie na zvieratách a epidemiologické štúdie.

4.1.1. Krátkodobé testy mutagenity

Tieto testy umožňujú včas identifikovať potenciálne riziko expozície karcinogénom. IARC a WHO ich zaraďujú do skupiny iných relevantných údajov na hodnotenie karcinogénnych účinkov, pretože genetické a s nimi súvisiace účinky môžu identifikovať možnú karcinogénnu aktivitu. Patria k nim bakteriálne testy mutagenity, cytogenetická analýza aberácií chromozómov, testy molekulovej dozimetrie a testy blastickéj transformácie lymfocytov.

- V rámci skríningu genotoxického pôsobenia chemických látok a ich zmien je najrozšírenejší nepriamy test na monitorovanie profesionálnej expozície **sledovaním mutagénnej aktivity moču** s použitím indikátorových kmeňov Salmonella typhimurium. Tieto bakteriálne kmene majú arteficiálne porušený kód biosyntézy histidínu, a preto potrebujú pre svoj rast externý prívod histidínu. Mutagén spôsobuje spätnú mutáciu, ktorá sa fenotypicky prejaví opätovným získaním schopnosti tvoriť histidín a následným rastom na médiu bez histidínu. Metóda je vhodná na hodnotenie účinku mutagénu s dlhším počasom premeny v ľudskom organizme (napr. alkylačné látky). Najčastejšie sa z moču zisťuje účinok cyklofosfamidu, ifosfamidu a 5-fluorouracilu (Sessink).
- Somatické poškodenia sa prejavujú zvýšeným výskytom chromozómových aberácií alebo výmen sesterských chromatíd. Metóda **stanovenia chromozómových aberácií** sa využíva predovšetkým ako skupinový expozičný test na monitorovanie profesionálnej expozície genotoxickým látkam. Opakované nálezy zvýšeného počtu chromozómových aberácií sú indikátorom väčšej pravdepodobnosti zvýšenej frekvencie nádorových ochorení s dostatočne dlhou expozíciou a latenciou a s efektívnou dávkou genotoxických látok. Frekvencia aberácií slúži na posúdenie miery expozície genotoxickým látkam. Odporúča sa dlhodobé a opakované sledovanie exponovaných pracovníkov, identifikácia jedincov so zvýšenou vnímavosťou (mali by byť vyradení z expozície), ako aj maximálne zníženie koncentrácie chemických látok v pracovnom prostredí. Cytogenetická analýza by mala byť súčasťou vstupnej lekárskej prehliadky pred vykonávaním práce spojenej s rizikom pôsobenia karcinogénov a mutagénov.

Výmeny sesterských chromatíd sú symetrické výmeny identických sekvencií DNA medzi sesterskými partnerskými chromatídami jedného chromozómu. Molekulový mechanizmus, biologický význam a vzťah

k chromozómovým aberáciám nie je úplne jasný, predpokladá sa však vzťah k replikačným a reparačným procesom v bunke.

Stanovenie **frekvencie mikrojadier** v stimulovaných ľudských periférnych lymfocytoch je vhodnou metódou na zistenie cytogenetického poškodenia. Mikrojadrá vznikajú buď následkom chromozómových zlomov (tvorí ich acentrický fragment), alebo pri poruche funkcie deliaceho vretienka (tvorí ich celý chromozóm, nezačlenený do novovytvoreného jadra).

- **Testy molekulej dozimetrie** sú založené na schopnosti chemických karcinogénov vyvolávať špecifické zmeny v štruktúre bunkových polymérov – DNA a proteínov, ktoré možno izolovať a detekovať pomocou chromatografických alebo imunodiagnostických metód. Patrí sem detekcia adduktov DNA a dôkaz proteínových adduktov. Tieto testy sú nielen nákladné, ale metodicky aj časovo veľmi náročné. V budúcnosti sa stanú pravdepodobne najexaktnejším spôsobom monitorovania a odhadu individuálneho a kolektívneho rizika.
- **Testy blastickéj transformácie** (lymfocytotransformačné testy, LTT) slúžia na sledovanie korelácie medzi frekvenciou chromozómových aberácií a niektorými faktormi bunkovej a humorálnej imunity. Krátkodobé testy sú vhodné na preskríning genotoxicity chemických látok pomocou génových mutácií a chromozómových aberácií, na určenie ich priorit a doplnenie príslušných informácií, na v zmesiach xenobiotík, monitorovanie jednotlivcov a skupín pracovníkov profesionálne exponovaných genotoxickým látkam a na štúdium mechanizmov mutagenézy, karcinogenézy a teratogenézy. Ich nevýhodou je skutočnosť, že neumožňujú testovať chemické látky, ktoré indukujú rakovinový proces epigenetickými mechanizmami. Vznik nádorov zo zmenenej bunky závisí od reparačnej schopnosti bunky, prítomnosti iných endogénnych a exogénnych činiteľov, ktoré podporujú alebo zastavujú rast nádoru, a od účinnosti imunitného systému.

4.1.2. Experimentálne štúdie na zvieratách

Pokusy na zvieratách poskytujú presvedčivé dôkazy karcinogenity u jednotlivých testovaných zvieracích druhov. Jednotlivé postupy sú štandardizované a akceptované Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (IARC).

4.1.3. Epidemiologické štúdie

Tieto štúdie sa zameriavajú na sledovanie biologických účinkov genotoxických látok, ktorým sú populačné skupiny vystavené v živote alebo pracovnom prostredí. Hlavnými prvkami epidemiologickej metodológie sú skúmaná populácia, očakávaný účinok, predpokladané príčiny, vzťah dávka – účinok a vzťah čas – účinok. Cieľom štúdií je zistiť distribúciu exogénnych faktorov prostredia a ich účinkov na zdravie človeka. Mutačná epidemiológia hodnotí incidenciu spontánnych alebo prostredím indukovaných somatických a gametických mutácií v ľudskej populácii a ich následky na prežívajúcich jedincov a potomstvo (IARC, 1998).

4.2. Hodnotenie expozície genotoxickým látkam

Genetické monitorovanie znamená sledovanie zmien genetického materiálu s cieľom zistiť biologické dôsledky expozície mutagénemu agensu. Poskytuje informácie nielen o množstve chemickej látky, ktorej bol pracovník (resp. skupina pracovníkov) exponovaný, ale aj o množstve, ktoré preniklo do organizmu (inertná látka), ktoré v ňom zostalo a ktoré má genotoxické účinky (účinná dávka) u jednotlivca (resp. u jednotlivcov v rámci sledovanej skupiny). Zároveň poskytuje informácie o súčasnej i predchádzajúcej expozícii, ktorá môže mať škodlivé účinky na zdravie. Pri skupinovom hodnotení a doplnení meraniami mutagénnych látok v pracovnom prostredí sa môže využiť ako skupinový expozičný test, pričom umožňuje lepšie vyjadriť škodlivé účinky a slúži ako podklad na odhad a hodnotenie rizika, pretože odráža všetky cesty vstupu genotoxického agensu do organizmu.

Cieľom **biologického monitorovania** je identifikovať rizikové genotoxické faktory a prekurzory choroby, dokázať a dokumentovať expozíciu, zistiť vnímavosť na toxické látky a detekovať včasné účinky a orgánové dysfunkcie.

V toxikológii, epidemiológii a pracovnom lekárstve sú signálom alebo indikátorom expozície škodlivej zdraviu, vnímavosti na chorobu alebo budúcej choroby biologické markery; týmto pojmom sa označujú markery na akejkoľvek úrovni, t. j. biochemické, bunkové, tkanivové i celotelové. Biomarkery rozdeľujeme do 3 skupín:

- markery vnímavosti** – merateľné indikátory genetických, biochemických a fyziologických faktorov, jestvujúcich pred expozíciou a nezávisle od nej, ktoré ovplyvňujú pravdepodobnosť, že výsledkom expozície bude choroba,
- markery expozície** (dávky) – merateľné indikátory inertnej dávky, ktorú možno využiť ako nezávislú premennú pri skúmaní vzťahov expozícia – choroba,
- markery účinkov** – merateľné indikátory prítomnosti danej biologickej udalosti, ktorá je stupňom v chorobnom procese, alebo samotnej choroby; môžu sa využívať ako závislé premenné pri skúmaní vzťahov expozícia – choroba.

Biologické monitorovanie profesionálnej expozície genotoxickým látkam sa začalo využívať v druhej polovici 80. rokov.

Vyhláška č. 432/2003 Sb., ktorou sa stanovujú podmienky pre zaradovanie prác do kategórií, limitné hodnoty ukazateľov biologických expozičných testov, podmienky odberu biologického materiálu pre robenie biologických expozičných testov a náležitosti hlásenia prác s biologickými činiteľmi, príloha 1, odst. 2, určuje, že k hodnoteniu expozície cytostatikám skupiny 1 a 2A podľa IARC je možné použiť cytogenetické vyšetrenia (Brhel, 2005).

Medzi nevýhody biologického monitorovania expozície cytostatickým látkym patria:

- falošne pozitívne závery, ktoré sú spôsobené inými faktormi
- nízka senzitivita
- monitoring veľkých skupín a zahrnutie kontrolných skupín do štúdií
- vysoké náklady (Sessink).

Cytogenetické vyšetrenia ako skupinový expozičný test sa vykonávajú spravidla na jar alebo na jeseň, pričom sa porovnávajú tie isté súbory v rovnakom ročnom období. Súbor vystavený pôsobeniu sledovaného faktora (aspoň 30 pracovníkov) a kontrolný súbor (20 osôb) sa vyšetrujú súčasne. Je vhodné, aby boli oba súbory z rovnakého pracoviska (kontrolný bez expozície sledovanému agensu). V rámci vyšetrenia sa riadeným pohovorom zisťujú okolnosti, ktoré môžu ovplyvniť výsledky vyšetrenia (očkovanie, rtg vyšetrenie, prekonané choroby, užívanie liekov v posledných 3 mesiacoch), ako aj podmienky expozície. Ďalej sa zabezpečuje odber biologického materiálu vlastným tímom a laboratórne vyšetrenie v štandardizovaných podmienkach podľa jednotného metodického postupu (analyzuje sa 100 metafáz).

Pri sledovaní genotoxických účinkov sú hlavnými cytogenetickými markermi chromozómové aberácie lymfocytov periférnej krvi, výmeny sesterských chromatíd, mikrojadrový test, nukleolárny test, test blastickej transformácie a asociácie satelitných chromozómov. Pretože spontánna úroveň chromozómových aberácií v neexponovanej populácii je nižšia ako 2%, pri zistení 2 – 4% aberantných buniek sa hodnotí expozícia sledovanej skupiny ako zvýšená a pri zistení > 4% aberantných buniek ako vysoká expozícia genotoxickým látkam.

Sledovanie chromozómových aberácií lymfocytov periférnej krvi je vhodným testom aj pri vstupnej prehliadke pred zaradením na prácu spojenú s expozíciou genotoxickým látkam.

Pri **individuálnom hodnotení** (analyzuje sa 200 – 300 buniek na osobu, niekedy i viac) sa pokladá 5% a viac (pri opakovanom vyšetrení) a zistenie závažných typov aberácií (chromozómové výmeny) za kontraindikáciu na zaradenie do takejto práce, resp. treba pátrať po príčinách zvýšených hodnôt a vykonať vyšetrenia na oddelení klinickej genetiky. Pracovné zaradenie treba veľmi starostlivo zvážiť v každom jednotlivom prípade.

Tieto poznatky sú v súlade so stanoviskami expertov EÚ, WHO, ILO, ktoré odporúčajú rozšíriť spektrum vyšetrovacích metód o metódy molekulárnej cytogenetiky (FISH, Commet assay).

Nepozerajúc sa na zvolenú metódu detekcie, ako najsilnejšie mutagény sa javia alkylačné látky, čo je v zhode s klinickým pozorovaním (Klener, 1996). Na hodnotenie expozície mutagénom s dlhším polčasom premeny v ľudskom organizme sa používa nepriamy test monitorovania profesionálnej expozície – mutagénna aktivita moču s použitím indikátorových kmeňov *Salmonella typhimurium* (Amesov test).

U zdravotníckeho personálu manipulujúceho s cytostatikami je uvádzaný ako doklad mutagénneho účinku mikrodávok nález mutagénov v zahustenej moči. Interpretácia týchto nálezov však nie je jednoznačná, pretože používané nešpecifické metódy zachycujú tiež mutagénnu aktivitu vyvolanú fajčením, vírusovou infekciou apod. To by vysvetľovalo, prečo niektrí autori nachádzajú rovnakú mutagénnu aktivitu aj v moči kontrolných súborov, tvorených personálom, ktorí neprichádza s cytostatikami do styku. Iní autori naopak považujú vyšetrenie mutagénov v moči za vhodný spôsob k monitorovaniu škodlivej profesionálnej expozície a demonštrujú úplné vymiznutie mutagénnej aktivity u pracovníkov, ktorí pri práci s cytostatikami dodržujú ochranné opatrenia, aj napriek tomu, že vykonávajú až 90 riedení cytostatík denne. Tieto práce zároveň dokumentujú užitočnosť ochranných opatrení!

4.3. Dlhodobé monitorovanie zdravotníckych pracovníkov profesionálne exponovaných cytostatikám

V roku 2000 priniesla rakúska pracovná skupina združená okolo prof. A. Pilgera závery o vplyvu cytostatík na zdravotníkov pracujúcich s cytostatikami. Cieľom ich štúdie bolo zmonitorovať možný genotoxický efekt na pracovníkov, ktorí pravidelne pracujú s cytostatikami a na tých, ktorí sú náhodne exponovaní. Tento výskum by nám mohol určiť do budúcnosti dôležitosť monitorovania biologickej variability výmeny sesterských chromatíd a mikrojadier v ľudských lymfocytoch.

Metódy: Na určenie vnútornej expozície cytostatikám bol meraný obsah platiny v plnej krvi a obsah anthracyklínov v plazme. Úroveň cytogenetickej škody bola stanovená na periférnych lymfocytoch testom na mikrojadrá a testom na výmenu sesterských chromatíd. Bolo vykonaných 5 sérií meraní počas 2 rokov na 39 probandoch pravidelne narábajúcich s cytostatikami a 39 kontrolách bez expozície. Probandi prišli z 21 rôznych nemocníc v Rakúsku, všetci používali počas práce štandardné ochranné pomôcky a pracovali v miestnostiach s laminárnym prúdením vzduchu. Probandi i kontroly z rovnakej nemocnice boli spárovaný vzhľadom na pohlavie, vek a fajčenie (fajčiar, nefajčiar).

Výsledky: Medzi probandmi pracujúcimi s cytostatikami a kontrolami neboli v priemere nájdené signifikantné rozdiely vo frekvencii výmeny sesterských chromatíd (SCE) a mikrojadier (MN). Signifikantné zvýšenie výmeny sesterských chromatíd a mikrojadier bolo nájdené u 7 z 12 prípadov náhodnej kontaminácie na pracovisku, zatiaľ čo zvýšenie platiny v krvi a anthracyklínov v plazme tu pozorované neboli. Fajčenie zvyšovalo frekvenciu výmeny sesterských chromatíd signifikantne. Nebola tu nájdená korelácia medzi individuálnym SCE skóre a MN skóre.

Záver: Výsledky poukazujú na dočasný vzostup výmeny sesterských chromatíd a mikrojadier po relevantnej expozícii v prípade náhodnej kontaminácie. Neprítomnosť signifikantného rozdielu v SCE a MN u probandov pracujúcich s cytostatikami a u kontrol nám ukazuje na vysoký štandard

bezpečnostných opatrení na korešpondujúcich pracoviskách (A. Pilger et al., 2000).

4.4. Exkrécia cyklofosfamidu v moči a chromozomálne aberácie v periférnych lymfocytoch u zdravotníckych pracovníkov pracujúcich s cytostatikami

V tejto štúdii porovnávala česko – holandská skupina pracovníkov výsledky monitoringu obsahu cyklofosfamidu v moči a chromozomálnych aberácií v periférnych lymfocytoch na 4 skupinách pracovníkov, ktorí boli v rôznych podmienkach expozície. Do týchto skupín patrilo 17 holandských a 11 českých exponovaných pracovníkov (hlavne sestry a lekárnici) pracujúcich s cytostatikami a 35 holandských a 23 českých kontrol (sestry, doktori a iný zdravotnícky personál), ktorí neprichádzajú s cytostatikami do styku. Skupiny boli podrozdelené na fajčiarov a nefajčiarov.

V holandskej skupine percento aberantných buniek a počet zlomov na bunku bol vyšší v skupine fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Percento aberantných buniek bolo zvýšené aj v skupine holandských exponovaných pracovníkov na rozdiel od kontrolnej skupiny. V českých skupinách bolo percento aberantných buniek i počet zlomov na bunku zvýšené u exponovaných pracovníkov oproti kontrolám. Avšak v oboch skupinách, českej i holandskej prispeli k tomuto zvýšeniu hlavne fajčiari. Tieto výsledky nám poukazujú na prídavný efekt fajčenia u holandskej skupiny a viac ako prídavný efekt u českej skupiny.

Vo vzorkách moču u 3 z 11 exponovaných pracovníkov z holandskej skupiny bol nájdený cyklofosfamid v priemere 0,1 – 0,5 µg/ 24 hod. Vyššia hladina cyklofosfamidu bola nájdená u 8 z 11 českých exponovaných pracovníkov, v priemere od 0,1 – 2,9 µg/ 24 hod. Avšak korelácie medzi množstvom nájdeného cyklofosfamidu v moči a percentom aberantných buniek a počtom zlomov na bunku tu nebola pozorovaná.

Táto štúdia nám ako prvá poukazuje, že zvýšenie celkového percenta chromozomálnych aberácií u exponovaných zdravotníckych pracovníkov nám spôsobuje vplyv minimálne jednej antineoplastickej látky (Sessink et al., 1993).

5. Prevencia

Všeobecne si ľudia pod pojmom riziko predstavujú hrozbu niečoho živelného. V zdravotníckom zariadení predstavujú riziko mimoriadne udalosti, ktoré môžu mať za následok poškodenie zdravia pacienta alebo zamestnanca. Tieto riziká nie sú malé, výskumy naznačujú, že asi 3 – 4% mimoriadnych udalostí končí smrťou pacienta. Po identifikácii rizík tím sestier, lekárov a koordinátorov kvality vypracúvajú plán **preventívnych opatrení a stratégií** ako súčasť ošetrovateľského manuálu (Mikuličková, 2003).

Základné obecné princípy a povinnosti zamestnávateľov a zamestnancov v oblasti ochrany zdravia pri práci spojenej s rizikami pôsobenia chemických škodlivín sú obsiahnuté v zákone č. 65/1965 Sb., zákonníka práce v hlave piatej, Bezpečnosť a ochrana zdravia pri práci (§132 až §138), kde sú taktiež konkrétne vymenované látky a prípravky, s ktorými sú práce zakázané.

Ku zákonníku práce bolo vydaných niekoľko predpisov. Povinnosti v oblasti ochrany zdravia pri práci bližšie špecifikuje nariadenie vlády č. 361/2007 Sb., ktorým sa stanovujú podmienky ochrany zdravia zamestnancov pri práci, s účinnosťou od 1.1.2008 (do tej doby platilo NV č. 178/2001 Sb.), konkrétne látky s karcinogénnym účinkom – diel 3, §§16 – 18. Zaradenie práce do kategórie sa vykonáva podľa vyhl. č. 432/2003 Sb., ktorou sa stanovujú podmienky pre zaradovanie prác do kategórií. Pokiaľ je práca zaradená orgánom ochrany verejného zdravia (hygienikom) do rizikovej kategórie, t.j. kategórie 3. alebo 4., uvedie hygienik k rozhodnutiu o kategórii taktiež náplň prehliadok. Práca spojená s expozíciou chemickým škodlivinám sa týka predovšetkým ustanovení, ktoré upravujú okrem iného aj zásady hodnotenia zdravotných rizík a opatrení k ochrane zdravia pri práci s chemickými karcinogénmi, mutagénmi a pri vykonávaní pracovných procesov s rizikom chemickej karcinogenity (§17 až §20) a uvádzajú zoznamy karcinogénov a mutagénov a zoznam pracovných procesov s rizikom chemickej karcinogenity (Brhel, 2005).

5.1. Hlavné zásady pre bezpečnú prácu s cytostatikami

Pretože chýbajú podklady pre kvantitatívne stanovenie prípustnej medze expozície, ktorú by bolo možné považovať za prijateľnú, je treba urobiť také prakticky dostupné opatrenia, aby expozícia bola čo možno najnižšia. A takýto je zmysel doporučovaných ochranných opatrení (Klener, 1996).

K obmedzeniu profesionálneho rizika, akútnych a chronických efektov expozície cytostatickým látkam, NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) doporučuje dodržiavať nasledujúce pravidlá:

1. Stanoviť riziká na pracovisku

- Posúdiť pracovisko a identifikovať a zhodnotiť možné riziká ešte predtým, ako ktokoľvek začne pracovať. Pri vypracovávaní tohto posudku hodnotíme nasledujúce:**
- Celkové pracovné prostredie
- Vybavenie zariadením (ventilované komory, systémy na transport liekov, uskladnenie rukavíc, ihliel, ...).
- Fyzické usporiadanie pracovnej miestnosti
- Typy podávaných liekov
- Objem, frekvencia a forma podávaných liekov (tablety – poťahované verzus nepoťahované; tekuté verzus práškové)
- Technická údržba pracovných zariadení
- Čistenie a dekontaminácia
- Narábanie s odpadom
- Potencionálne vystavenie cytostatikám a chemikáliám používaných na deaktiváciu cytostatík a čistenie liekmi kontaminovaných povrchov behom práce
- Narábanie s odpadom a jeho triedenie
- Pravidelná kontrola zásob cytostatík, pracovného vybavenia a praktík pri podávaní cytostatík. Potreba mať riadne poučený a zdravý personál.**

- Pravidelné školenia a preskúšania zdravotníckych pracovníkov pracujúcich s cytostatikami.**

2. Narábať s cytostatikami bezpečne

- Vypracovať plán riadenia práce s cytostatikami a každoročne ho aktualizovať podľa konkrétnych podmienok jednotlivých pracovísk.**
- Pravidelné obnovovanie vedomostí a tréning zdravotníckych pracovníkov pri príprave, podávaní resp. čistení zvyškov cytostatík a pri narábaní s cytostatickým odpadom. Dohľad nad používaním ochranných pomôcok.**
- Stanovenie pracovných pravidiel, týkajúcich sa techník manipulácie s liekmi i obcej hygieny – ako sú zákaz jedenia a pitia na miestach narábania s cytostatikami.**

3. Používať a udržiavať pracovné pomôcky a vybavenie správnym spôsobom.

Detailnejšie odporúčania:

- Dbáť na ochranné pomôcky počas každej práce s cytostatikami. Zistilo sa, že často sú exponovaní pracovníci už počas distribúcie a transportu liekov, kvôli únikom cytostatika z poškodených obalov.**
- Poučiť, že medicínske produkty majú etiketovanie na vonkajšej strane obalu, čo je dôležité pri triedení odpadu.**
- Používať chemoterapeutické rukavice (dvojitú vrstvu, dbať na to, aby vrchná vrstva plne pokrývala tú spodnú. Meniť si rukavice každých 30 minút, v prípade prevrátenia, prepichnutia alebo kontaminácie ihneď! Umývať si ruky mydlom a vodou tesne pred nasadením rukavíc a ihneď po ich sundaní. Používať ochranné oblečenie a chrániť si oči pri otváraní obalov chemoterapeutík.**
- Pripravovať injekcie cytostatík na oddelenom mieste v dobre vetranej miestnosti. Na onkologických oddeleniach, kde sa denne pripravuje 50**

a viac parenterálnych dávok cytostatík, by nemal chýbať digestor s laminárnym, vertikálnym odsávaním. Samozrejmosťou by malo byť použitie vysokovýkonného filtra tzv. HEPA filtra. Prostý digestor nemôže ochrannú funkciu splniť. V tejto ventilovanej miestnosti by mala byť vykonávaná akákoľvek manipulácia s cytostatikami – riedenie, príprava, prelievanie, počítanie až po vyhadzovanie do žlte-značeného chemoterapeutického odpadu.

- Zabrániť úniku cytostatika a vzniku aerosolu. To predpokladá predovšetkým zručnosť a technicky správnu manipuláciu, inými slovami dobre vyškolený personál. V menšej miere sa uplatnia i niektoré ďalšie doporučenia, ako napr. použitie tampónu zvlhčeného alkoholom, k prekrytiu konusu ihly, k podloženiu hrdla ampulky alebo k odstreknutiu vzduchovej bubliny.
- Zabrániť kontaminácii kože a slizníc (očí). Znamená to jednak dodržať predchádzajúce zásady, jednak používať ochranné pomôcky. Za najdôležitejší sa považuje plášť s dlhými rukávami (chirurgický, najlepšie polyetylénový) vyčlenený pre prácu s cytostatikami a ochranné rukavice, najlepšie z PVC. Význam ústnej rúšky a protichemickeho štítu nie je posudzovaný jednotne. Zdá sa, že používanie týchto pomôcok riziko práce s cytostatikami významne neznižuje. Menej zručným začiatočníkom by k ochrane očí postačili okuliare s nedioptrickými sklami.
- Nezverovať riedenie a aplikáciu cytostatík gravidným ženám. Periodické striedanie pracovníkov pri riedení cytostatík s inou činnosťou na oddelení, ktoré sa niekedy doporučuje nie je racionálne. Z bezprahového lineárneho vzťahu medzi dávkou a účinkom môžeme odvodiť, že celkové riziko sa neznižuje, len sa rozkladá na väčší počet osôb, pokiaľ sa naopak nezvyšuje pre menšiu zručnosť novo zapracovávaných pracovníkov.
- Dbať na to, aby ku kontaminácii prostredia nedošlo ani zo zvyškov cytostatika v striekačke alebo v infúznej súprave po aplikácii lieku pacientovi. Striekačky, ihly, infúzne súpravy a fľaše, rovnako ako

ostatný kontaminovaný spotrebný materiál, by mali byť ukladané vo zvláštnych uzatvorených nádobách. So zvýšenou opatnosťou by sa malo nakladať i s výlučkami pacientov (moč, stolica, zvratky).

- Pri potriesnení kože je nutné umytie vodou a mydlom, pri vniknutí cytostatika do oka sa doporučuje výplach oka prúdom vody a následná konzultácia s očným lekárom (Klener, 1996).

5.1.1. Účinnosť preventívnych opatrení v praxi

V roku 2001, maďarská skupina vedcov z Národného inštitútu chemickej bezpečnosti v Budapešti vyhodnotila svoj výskum ohľadom vplyvu cytostatík na zdravotníkov a jeho možných následkov.

Spomínaný kontrolný genotoxikologický výskum bol vykonávaný na skupine 95 sestier zo 4 rôznych nemocníc, pravidelne pracujúcich s cytostatikami. Výsledky boli porovnávané so staršími a priemyselnými kontrolami. Cieľom bádania bolo zistiť frekvenciu výmeny sesterských chromatíd (SCE), bunky s vysokou frekvenciou výmeny sesterských chromatíd (HFC), frekvenciu štrukturálnych a numerických chromozomálnych aberácií a meranie hladiny UV žiarenia vznikajúcom pri reparačných pochodoch pri syntéze DNA (UDS).

V nemocnici č.1, kde sestry nepracovali v chránenom prostredí, percento buniek s chromozomálnou aberáciou (AC) bolo signifikantne vyššie než u kontrolnej skupiny.

V nemocnici č.2, kde sestry pracovali v neadekvátne chránenom prostredí s horizontálnym prúdením vzduchu bol zistený signifikantne vyšší stupeň AC, SCE, HFC a UDS. Pri nasledovnej kontrole v nemocnici č.2 po určitej dobe, boli stále pozorované signifikantne vyššie hladiny chromozómových aberácií aj napriek zlepšeniu preventívnych opatrení pri vykonávaní práce.

Tieto výsledky nám jasne poukazujú na prítomnosť genotoxického poškodenia u pracovníkov vôbec, alebo neadekvátne chránených.

V nemocnici č.3 a 4, kde sestry pracovali v biologicky chránenom prostredí boli výsledky priaznivejšie. V nemocnici č.3 v prvý rok štúdie bol výskyt chromozomálnych aberácií na úrovni priemyselných kontrol. Po opakovaných vyšetreniach sa pozoroval zvýšený výskyt zmenených buniek so zvýšenou frekvenciou výmeny sesterských chromatíd, hlavne v 4. a 6. roku štúdie.

Tento poznatok nás vedie k vedomiu, že napriek pracovaniu vo vhodne chránenom prostredí musia existovať aj ďalšie cesty, kedy je pracovník vystavený genotoxickému vplyvu cytostatík, avšak potreba dodržiavať tieto ochranné opatrenia je žiadúca. Závery tejto štúdie taktiež poukazujú na určitú latentnú periódu medzi expozíciou a prejavom genotoxických škodlivých účinkov, ktoré môžu neskôr viesť k somatickým mutáciám ako aj k možnému väčšiemu riziku rakoviny (Mátyás G. Jakab, Jenő Major, Anna Tompa, 2001).

5.2. Narábanie s cytostatickým odpadom

NIOSH doporučuje dodržiavať nasledovné predpisy pri nakladaní s cytostatickým odpadom:

- Byť pozorný pri triedení rôznych druhov cytostatického odpadu vzniknutého pri príprave a aplikácii (polovične naplnené fľaštičky, ihly, oblečenie, podložky, čistiace pomôcky použité pri odstraňovaní zvyškov cytostatika).
- Umiestňovanie odpadu, ktorý obsahuje menej ako 3% z originálneho množstva lieku (prázdne fľaštičky, ihly, rukavice, plášte, tuby) do žltých kontajnerov na chemoterapeutický odpad. Správne umiestnenie chemoterapeutického odpadu ochraňuje pracovníkov pred respiračnou expozíciou.

Cytostatický odpad je vysoko nebezpečný a nikdy by nemal prísť do styku s bežným odpadom a verejnou kanalizáciou. Možnosti nakladania s týmto odpadom sú nasledovné:

- **Vrátenie liekov dodávateľovi** - Bezpečne zabalené lieky po expiračnej dobe a lieky, ktoré už nie sú viac potrebné by mali byť navrátené dodávateľovi. Tento spôsob je v súčasnej dobe najviac používaný v krajinách, kde nie sú dostatočné možnosti spaľovania.
- **Spaľovanie vo vysokých teplotách** - úplná deštrukcia všetkých cytostatických substancií môže vyžadovať teplotu až okolo 1200°C. Spaľovanie na nižších teplotách môže spôsobiť uvoľňovanie nebezpečných cytotoxických výparov do atmosféry.
- **Chemická degradácia** - chemické degradačné metódy, ktoré konvertujú cytotoxické zložky na netoxické / negenotoxické zložky nie sú používané len pre odstraňovanie zvyškových reziduí liekov, ale aj na čistenie kontaminovaných nádob, záchodov a oblečenia. Väčšina týchto metód je relatívne jednoduchá a bezpečná; zahŕňajú oxidáciu s manganistanom draselným alebo kyselinou sírovou, alebo redukciu s niklom alebo hliníkom (Pruss, Giroult, Rushbrook; 1999).

5.3. Preventívne prehliadky pri práci s karcinogénmi

Pre prácu v riziku faktorov s karcinogénnym účinkom je zatiaľ jedine účinná prevencia technická. Možnosti lekára sú značne obmedzené, ale povinnosťou všetkých lekárov je okamžite reagovať na subjektívne údaje a výsledky objektívnych vyšetrení, ktoré môžu signalizovať počiatky nádorového ochorenia a zaistiť všetky dostupné vyšetrenia (predať do starostlivosti odborných lekárov) nutné k upresneniu diagnózy.

Kontraindikácie: prekancerózy, zhubné nádory aj po terapii, pretrvávajúce jednoznačné patologické nálezy, ťažké imunodeficiencie a liečba oslabujúca imunitný systém. Tam, kde je riziko výrazné, prekanceróza alebo prekonaný zhubný nádor postihol orgán resp. systém, ktorý by mohol byť taktiež daným karcinogénom postihnutý, je kontraindikácia jednoznačná. v ostatných prípadoch je nutné hodnotiť individuálne s prihliadnutím k realnosti rizika, možnosti ochrany, k osobnosti posudzovaného, jeho kvalifikácii a vzťahu ku

konkrétnej rizikovej práci. V týchto prípadoch je však nutné posudzovaného zoznámiť so situáciou a s možnými rizikami a urobiť o jednaní písomný záznam.

Základné vyšetrenie: Dôraz pri získavaní anamnestických údajov klásť na výskyt malígnych nádorov a ochorení imunitného systému v rodine i v osobnej anamnéze. Zhodnotiť informácie o predošlej expozícii karcinogénom, o fajčiarstve a konzumácii alkoholu. I keď pozitívne údaje o nevhodnej životospráve (fajčenie, alkohol), nemôžu byť de iure kontraindikáciou pre prácu, je povinnosťou lekára upozorniť vyšetrovaného na sumáciu (potenciáciu) týchto negatívnych vplyvov na jeho zdravotný stav. Pri periodických prehliadkach klásť v anamnéze súbor otázok smerujúcich k odhaleniu možných iniciálnych subjektívnych príznakov profesionálneho poškodenia.

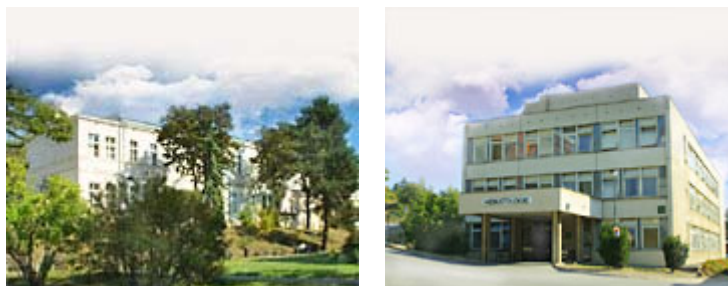
Fyzikálne vyšetrenie musí pátrať po prejavoch chronických kožných ochorení, po slizničných zmenách, posudzovať stav lymfatických uzlín, jater, sleziny a prípadne paraneoplastické prejavy.

Základné laboratórne vyšetrenie zahŕňa jaterné testy vrátane AP, kreatinín, ureu. V indikovaných prípadoch je potrebné zaistiť všetky doplnkové vyšetrenia a využiť všetky neinvazívne metódy k objasneniu patologických nálezov. Ďalšie špecifické vyšetrenia určené k včasnej diagnostike tumorov alebo k dokázaniu expozície genotoxickým látkam je možné pri vstupnej prehliadke robiť len u vybraných expozíc so súhlasom pracovníka. pri periodických prehliadkach robiť cytogenetickú analýzu periférnych lymfocytov tam, kde je preukázaná dobrá korelácia s výškou expozície, a to v podobe kolektívneho testu.

Návody pre periodické prehliadky platia aj pre **výstupné prehliadky**. Vzhľadom k povahe karcinogénnych účinkov však negatívny nález pri výstupnej prehliadke neznamená, že zdravie vyšetrovanej osoby nebude v budúcnosti poškodené v kauzálnej súvislosti s predošlou prácou v riziku (Provazník et al., 1998).

6. Praktická ukážka z praxe

Práca s cytostatickými liečivami vo Fakultnej nemocnici Kráľovské Vinohrady



Obr. 1,2: Budova oddelenia klinickej hematológie a radioterapeutická a onkologická klinika

V rámci svojej diplomovej práce by som chcela uviesť malú ukážku z praxe pri narábaní s cytostatikami v našej nemocnici.

Medzi kliniky, kde sa s cytostatickými liečivami najviac pracuje a tejto skutočnosti sú prispôsobené aj pracovné podmienky pre zdravotnícky personál patrí radioterapeutická a onkologická klinika a oddelenie klinickej hematológie.

6.1. Charakteristika oddelení

Radioterapeutická a onkologická klinika má tradične veľmi dobrú spoluprácu s väčšinou kliník a oddelení FNKV. Fungujú tu jednotlivé onkologické tímy, ktoré sú súčasťou Onkologického centra FNKV, ktoré bolo ustanovené v prosinci 2001 a ktoré bolo v roku 2006 deklarované Onkologickou spoločnosťou JEP na Komplexní onkologické centrum FNKV.

Komplexné onkologické centrum FNKV zaisťuje zásady tímovej spolupráce včetně požiadavkov na jednotlivé výkonné jednotky v diagnosticko-terapeutickom procese. Terapia zhubných nádorov je v súčasnej dobe vysoko komplexná a jedným z cieľov jednotne riadeného onkologického centra je dosiahnuť presného rozdelenia kompetencií a zodpovednosti medzi jednotlivými špecialistami, ktorí stanovujú diagnostický postup a stratégiu liečby.

V súčasnej dobe tu fungujú nasledujúce tímy:

- Gynekologicko-onkologický
- Mamární-onkologický
- Dermatologicko-onkologický
- Urologicko-onkologický
- Gastrointestinální-onkologický
- ORL-onkologický
- Pneumo-onkologický
- Lymfomový
- Radiodiagnosticko-onkologický
- Dieteticko-nutriční

Radioterapeutická a onkologická klinika spolupracuje s radou ďalších pracovísk v Prahe a inde.

Poslaním a náplňou činnosti **Oddělení klinické hematologie (OKH)** je diagnostika a terapia malígných i benígnych krvných chorôb. Súčasťou činnosti OKH je tiež rutinná laboratórna diagnostika morfológická a hemokoagulačná ako súčasť laboratórneho komplementu pre ostatné kliniky a oddelenia vo FNKV.

Liečba hematoonkologických pacientov prebieha podľa chemoterapeutických protokolov. Tzv. "standardní protokoly" (skutočné štandardné protokoly vydané odbornou spoločnosťou v ČR pre dospelých pacientov neexistovali a neexistujú, preto sa vychádza z širšieho odborného konsensu) vychádzajú z výsledkov publikovaných štúdií s niekoľkoročnou dobou sledovania. Postupom doby však bolo zrejmé, že optimálnym prístupom, ktorý dnes platí v hematoonkológii obecné, je každého kauzálne liečeného pacienta zaradiť do niektorej prospektívnej klinickej štúdie usporadujúcou príslušnou kooperatívnou skupinou. V dobe, kedy sa neustále objavujú nielen nové a menej toxické chemoterapeutiká, ale tiež nové imunomodulačné preparáty, nové kombinácie a nové spôsoby aplikácie, je pravdepodobné, že rade pacientov bude v

štúdiu poskytnutá liečba efektívnejšia než tzv. "zlatý štandard" a nie je možné ani inak efektívitu nových liečebných prístupov overiť.

6.2. Formy podávania chemoterapie

Denný stacionár verzuš lôžkové oddelenie

Pri svojom bádání po nových poznatkoch o cytostatických liečivách a hlavne zvedavosti, ako to v praxi vyzerá som navštívila obe tieto oddelenia, aby som si pohovorila s vrchnými sestrami o práci s cytostatikami v našej nemocnici. V konečnom dôsledku som zistila, že aj keď sú tieto dve oddelenia na sebe plne nezávislé a sídlia na opačných stranách nemocnice, nárabanie s cytostatickými liečivami tu prebieha v podstate veľmi podobným spôsobom. Najmarkantnejší rozdiel je snád' v tom, že na onkologickom oddelení sa veľmi často praktikuje podávanie chemoterapie formou denného stacionára, čiže ambulantne a hospitalizácia pacienta, ak je priebeh podania nekomplikovaný, nie je potrebná a samozrejme tomuto faktu je prispôsobená aj materiálna, prístrojová a priestorová časť vybavenia onkologickej kliniky. Denný stacionár na onkologickom oddelení má 6 lôžok (z toho 2 pre ležiacich), pričom pacienti sa tam neustále po niekoľkých hodinách striedajú, v závislosti na dĺžke podania infúzie. Takisto tu prebieha podávanie chemoterapeutickej liečby formou nemocničnou, čiže podávanie cytostatík pacientom priamo na lôžkovom oddelení, čo je naopak hlavný spôsob podania chemoterapie pacientom na oddelení hematológie.



Obr.3: Denný stacionár na onkologickom oddelení FNKV

6.3. Narábanie s cytostatikami a ich príprava

Na oboch oddeleniach, hematologickom i onkologickom je na uskladnenie, prípravu, riedenie a celkovú manipuláciu s cytostatikami k dispozícii jedna menšia miestnosť o rozmeroch približne 3 x 4 m. V tejto miestnosti sa nachádza celkové vybavenie, prístroje a pomôcky, uskladňovacie a odkladacie priestory, ktoré sú nevyhnutné na túto prácu. Je tu špeciálne vyčlenená lednice a skriňa na uskladnenie cytostatických liekov. Organizačne je prípravovňa cytostatických liekov usporiadaná tak, aby pohyb v nej bol jednoduchý a bez prekážok a všetko malo svoj organizačný rád a logiku. Na onkologickom oddelení je prípravovňa dobre vetrateľná s uzatvoreným preskleným oknom do stacionára, kde má sestra dobrý prehľad o množstve pacientov a momentálnej aplikácii liečby. V prípravovni sa okrem iného nachádza snáď najdôležitejšia súčasť vybavenia, bez ktorého by sa už v súčasnosti nemalo vykonávať žiadne riedenie a manipulácia s cytostatikami. Je to laminárny box v ktorom prebieha každé riedenie cytostatík. Ďalej sa tu nachádza dostatočne veľká pracovná plocha, miesto na uskladnenie nepoužitých striekačiek, infúzných setov, rukavíc a ďalších ochranných pomôcok (plášťov, ústeniek,...) a konečne miesto na vyhadzovanie cytostatického a nebezpečného odpadu.

U nás sa cytostatický odpad dáva do červených pytlíkov, ktoré sú označené štítkom s kódom cytostatického odpadu a kódom strediska. Cytostatický odpad sa u nás likviduje spolu s infekčným odpadom, čo podľa smerníc WHO nie je príliš optimálne.

V našej nemocnici sa lieky donášajú z nemocničnej lekárne. Z lekárne sa lieky podľa požiadavok fasujú na jednotlivé oddelenia, pričom za preberanie je zodpovedná sestra poverená preberaním lieku a svoju zodpovednosť stvrďuje podpisom, že lieky skutočne prebrala.

Na onkologickom oddelení, v úseku denného stacionára pracujú zvyčajne 2 sestry, aj keď optimálny počet by boli 3 sestry. Prácu majú rozdelenú tým spôsobom, že jedna sestra riedi cytostatiká v laminárnom boxe a za to konkrétne riedenie si aj ručí a druhá sestra pracuje v aplikačnej miestnosti a aplikuje lieky

pacientom. Vzájomne sa môžu kontrolovať cez presklenné spojujúce okno. Keďže na dennom stacionári je k dispozícii len 6 lôžok, je tu žiaduce presné naplánovanie a objednávanie pacientov na presnú hodinu a konkrétny deň. Počíta sa s tým, že priemerná doba 1 aplikácie je v priemere okolo 2 hodín, avšak toto rozpätie sa pohybuje medzi 0,5 – 5 hodinami v závislosti na druhu chemoterapie a tento podtz je potrebné vziať do úvahy pri ojednávaní pacientov. Všetkých pacientov si setry zaznačujú do špeciálne vyčleneného diára určeného k plánovaniu a rozpisu pacientov aj na niekoľko týždňov dopredu.

V praxi to vyzerá tak, že po tom, čo lekár predpíše cytostatickú liečbu spolu s dávkou liekov, setra ju rozpíše a vypracuje po jednotlivých dňoch a svoj rozpis stvrdí podpisom. Ten istý lekár tento rozpis skontroluje a taktiež podpíše. K cytostatikám sa takmer vždy hneď rozpisujú aj antiemetiká. U nás sa najčastejšie používajú setrónové antiemetiká. V prípravovni cytostatík sestra poverená riedením a prípravou dávky pre pacienta cytostatiká nariedi v laminárnom boxe, pričom sa vhodne chráni. U nás setry používajú dlhý chirurgický empír, silné chemoterapeutické rukavice a ústenky. Vždy pred a po riedení si umývajú ruky mydlom a vodou. V závislosti na druhu cytostatika sa nariadené zmesi aplikujú v rôznych druhoch infúzných setov. Napríklad cisplatina sa väčšinou dáva do skla a musí sa aplikovať z tmavého alebo žltého setu, aby sa neznehodnotila. Rôzne špeciálne sety sa vyrábajú aj na podávanie taxolov, ktoré nesmú obsahovať PVC a musia obsahovať špeciálny filter. Po týchto výkonoch už nič nebráni tomu, aby sa liečba mohla podať, pričom zodpovednosť za podanie má sestra aplikujúca, ktorá aplikáciu taktiež stvrdzuje svojím podpisom. Aplikujúca sestra tiež používa silné chemoterapeutické rukavice. Do diára sa nakoniec ešte zaznačí, komu sa čo podalo a koľko, pričom to funguje ako spätná kontrola pri počítaní ampulí.

6.4. Preventívne opatrenia pri práci s cytostatikami vo FNKV

Spôsoby chránenia sa sestier pri riedení a aplikácii cytostatík a pri likvidácii cytostatického odpadu a celkového manipulovania s cytostatikami som už opísala v predošlej kapitole.

Ako je to so vzdelávaním sestier, predávaním najaktuálnejších poznatkov a prípravou nových sestier na vykonávanie tejto práce?

Dozvedela som sa, že sestry pracujúce v našej nemocnici absolvujú vždy 1 x za rok špeciálne školenie o bezpečnosti práce. Tu sa dozvedia novinky týkajúce sa práce s cytostatikami, nové trendy a poučenia o vlastnej ochrane pri práci a prípadne sú tu prezentované výsledky nejakých nových štúdií. Po tomto školení a náležitom preskúšaní väčšinou získavajú špeciálne **poverenie o riadení a aplikácii cytostatík**. Len toto poverenie oprávňuje sestru s cytostatikami náležite narábať a bez tohto poverenia nie je možné túto prácu vykonávať.

Čo sa týka **preventívnych prehliadok** sestier pracujúcich s cytostatikami, dozvedela som sa, že zvyčajne absolvujú taktiež 1 x za rok preventívnu prehliadku u závodného lekára. Okrem bežného fyzikálneho vyšetrenia sa im berie krv (KO a biochémia) a moč (chem., sed.). Na genetické testy chodia príslušné sestry asi 1 x za 5 rokov, čo je veľmi dlhá doba a dopátrať sa nejakých konkrétnych informácií ohľadom tohto vyšetrenia, typu a spôsobu skúmania genetických zmien bolo veľmi náročné .

V skutočnosti by podľa platnej legislatívy mal orgán ochrany verejného zdravia (v tomto prípade hygienik FNKV) rozhodnúť zaradenie zamestnanca do rizikovej kategórie, t.j. kategórie 3. alebo 4. a k tomu by mal uviesť aj náplň preventívnych prehliadok.

Podľa tohto rozhodnutia by sa malo u preventívnej prehliadky vykonať: **vstupná** - základné vyšetrenie, **periodická** – základné vyšetrenie, cytogenetická analýza 1 krát za 1 – 2 roky, u osôb nad 40 rokov po desať a viacročnej expozícii aj hepatálne testy, FW, KO + dif., rtg hrudníku. Termín 1 x 1 rok **výstupná** – v rozsahu periodickej prehliadky, **následná** – v rozsahu výstupnej prehliadky po dobu 20 rokov od skončenia expozície, cytogenetická analýza u osôb s opakovane zvýšenou (5 percent a viac) frekvenciou chromozómových aberácií behom expozície (termín 1 x za 2 roky).

7. Záver

Protinádorová chemoterapia prekonala v uplynulých desaťročiach búrlivý rozvoj. Pôvodne doplnková metóda nadobudla významu metódy základnej a stala sa vo svojej indikačnej oblasti rovnocennou chirurgickej liečbe a rádioterapii. Pôvodné obdobie skepsie tak bolo vystriedané nadšením, ktoré veľakrát prerástlo až k nekritickejmu preceňovaniu možností cytostatickej liečby. Neskôr nastal návrat k reálnemu videniu, keď sa objektívne zvážili možnosti a medze tejto liečebnej disciplíny a hľadali sa cesty pre ďalší rozvoj (Klener, 1996).

Pri profesionálnej expozícii cytostatikám v rámci liečby protinádorovou chemoterapiou sa okrem ich priameho toxického účinku, ktorý sa prejavuje celkovou slabosťou, malátnosťou, bolesťami hlavy, suchom a pálením v ústach, zdurením sliznice nosa, zápalom očných spojiviek, kožnými afektami, infekciami respiračného systému a zmenami krvného obrazu, prejavuje i účinok genotoxický, spojený s ich mutagénnym a karcinogénnym pôsobením. Preto je potrebné pracovníkom, ktorí prichádzajú s nimi do kontaktu venovať zvýšenú pozornosť pri ochrane ich zdravia, vyžadovať od nich prísne a dôsledné dodržiavanie bezpečnostných opatrení pri práci s týmito látkami. Zavádzaním nových prípravkov s cytostatickým účinkom, ktoré sú v tekutom stave a pripravené k okamžitej aplikácii, sa riziko expozície, spojené s riedením a samotnou prípravou na aplikáciu, výrazne znižuje.

8. Súhrn

Vo svojej diplomovej práci som sa snažila rozpracovať tému cytostatických látok používaných hlavne v oblasti liečby nádorových ochorení. Snažila som sa opísať, ako je manipulovanie s cytostatikami organizačne zaistené a kto pri tomto manipulovaní prichádza s týmito liečivami do styku.

Zistila som, že pri práci s cytostatikami nie sú ohrozený len pracovníci bezprostredne s nimi pracujúci, ale aj ďalší ľudia, ktorí s týmito látkami priamo do styku neprichádzajú (nižší zdravotnícky personál). Množstvo nežiadúcich účinkov, ktoré spôsobuje expozícia týmito látkam je veľké a z hľadiska dlhodobej perspektívy nepriaznivé, hlavne pre ich najzávažnejší účinok a to je karcinogénne pôsobenie.

Preto je tak dôležité z hľadiska prevencie chrániť sa pri práci s cytostatikami a neustále sa vzdelávať a získavať informácie v nových postupoch a opatreniach pri manipulácii s nimi v rámci ochrany svojho vlastného zdravia.

Moju štúdiu som doplnila aj ukážkou súčasných postupov a ochranných opatrení pri práci s cytostatikami na hematologickom a onkologickom oddelení FNKV.

9. Summary

In my final work I tried to elaborate the subject matter of cytostatic drugs which are used mainly for the treatment of oncological diseases. I tried to describe the organisation of the handling of cytostatic drugs and which persons are affected during this handling.

I found out, that during the work with the cytostatic drugs are in danger not only the workers directly handling with the drugs but also the other people who are not still in the near contact with them (e.g. the secondary healthcare worker). The amount of unwanted influences because of the exposition of these substances is high and from the point of long – term perspective not very positive because of their the most serious effect – which is carcinogenic effect.

Because of all of these influences, it is very important from the point of the prevention to protect ourselves during the work with the cytostatics and to try to get the new informations about the processes and orders relatives to the handling because of the protection of our health.

I completed my work with the demonstration of the recent practices and protection orders during the work with the cytostatic drugs in the hematological and oncological department of the hospital of Královské Vinohrady.

10. Zoznam literatúry

Monografia:

HALKO, J., KRČMÉRY, V. Protinádorové a protimikrobiálne antibiotiká a chemoterapeutiká. 1.vyd. Bratislava: Alfa, 1989. 571 s. ISBN 80-05-00179-7.

PROVAZNÍK, K. et al. Manuál prevence v lékařské praxi V, Prevence nepříznivého působení faktorů pracovního prostředí a pracovních procesů. Praha: Fortuna, 1998. 624 s. ISBN 80-7071-080-2.

PROVAZNÍK, K. et al. Manuál prevence v lékařské praxi VIII, Základy hodnocení zdravotních rizik. Praha: Fortuna, 2000. 160 s. ISBN 80-7071-161-2.

BLÁHA, K., CIKRT, M., Základy hodnocení zdravotních rizik. Praha: Fortuna, 1996. 63 s. ISBN 80-7071-040-3.

VORLÍČEK, J., ABRAHÁMOVÁ, J., VORLÍČKOVÁ, H. et al. Klinická onkologie pro sestry. Praha: Grada, 2006. 328 s. ISBN 80-247-1716-6.

BRHEL, P. et al. Pracovní lékařství. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2005. 338 s. ISBN 80-7013-414-3.

SORSA, V. Polytene Chromosomes in Genetic Research. Hardcover, 1988. 290 s. ISBN – 10: 0745901900.

Kapitola z knihy:

KLENER, P. Rizika manipulace s cytostatiky u zdravotnického personálu. In Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén, 1996. s. 186 – 189. ISBN 80-85824-36-1.

PRUSS, A., GIROULT, E., RUSHBROOK, P. Cytotoxic waste. In Safe management of wastes from health-care activities. Geneva: WHO, 1999. s. 116-117. ISBN 92 4 154525 9.

BUCHANCOVÁ, J. et al. Chemické, fyzikálne a biologické faktory s genotoxickými účinkami. In Pracovné lekárstvo a toxikológia. Martin: Osveta, 2003. s. 105-117. ISBN 8080631131.

Článok v časopise:

MUŠÁK, E., KIŠOVÁ, V., BUCHANCOVÁ, J. Toxický a genotoxický účinok cytostatík pri profesionálnej expozícii. Revue ošetrovateľstva a laboratorných metodík, 2000, roč. 26, č. 8, s. 60-62.

KVASNICOVÁ, Z., SCHMIDTOVÁ, Z. Podávanie cytostatík. Sestra, 2006, č. 92, s. 34.

MIKULIČKOVÁ, D. Riadenie rizík a zvyšovanie kvality. Sestra, 2006, č. 92, s. 22.

PILGER, A. et al. Long term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Int Arch Occup Environ Health, 2000, no. 73, s. 442-448.

MARTIN, S. Chemotherapy-handling practices of outpatient and office-based oncology nurses. Oncology nursing forum, 2003, vol. 30, no. 4, p. 575-581.

MÁTYÁS G. JAKAB et. al. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. Journal of toxicology and environmental health, 2001, no. 62, p. 307-318.

Internetové zdroje:

<http://www.szu.cz/chpnp/>?, dňa 7.3.2008

<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/#sum>, dňa 7.3.2008

http://www.progress.com/progress_software/worldwide_sites/cz/docs/soa/070913q.pdf, dňa 7.3.2008

http://www.exposurecontrol.nl/publications/GERPAC2003SESSINK_bestanden/frame.htm, dňa 7.3.2008

http://www.exposurecontrol.nl/publications/publ_11.pdf, dňa 7.3.2008

http://www.exposurecontrol.nl/publications/publ_2.pdf, dňa 7.3.2008

<http://www.iarc.fr>, dňa 7.3.2008.