

Citotoksični lijekovi - odgovoran i siguran rad zaštita zdravlja i okoliša - uloga ljekarnika

Žuntar, Irena; Jadrijević-Mladar Takač, Milena; Galić, Ivana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2020, 76, 561 - 594**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:124754>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Citotoksični lijekovi – odgovoran i siguran rad – zaštita zdravlja i okoliša – uloga ljekarnika

IRENA ŽUNTAR¹, MILENA JADRIJEVIĆ-MLADAR TAKAČ²,
IVANA GALIČ³

¹Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Samostalni kolegij Toksikologija, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

³Studentica 5. godine integriranog prediplomskog i diplomskog studija
farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), Međunarodne agencije za istraživanje raka, (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) tumori su, prvi ili drugi vodeći uzročnik prerane smrti u velikom broju zemalja te čine 29,8 % u ukupnom broju smrti od nezaraznih bolesti (1). Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju tih bolesti, kemoterapiji, široko su biološko učinkoviti djelujući štetno na mnoge stanične sastavine kao što su to DNA, RNA, proteini, membranski fosfolipidi, mikroniti citoskeleta kao i na specifične signalne putove. Rezultat takvog djelovanja kemoterapeutika je prekid diobe stanica i stanična smrt odnosno nepovratni štetni učinak na stanicu (2). S druge strane, tržište farmaceuticima je u stalnom porastu kao i potrošnja lijekova (3), a prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini (4), lijekovi koji su imali najveću financijsku potrošnju po glavnim skupinama Anatomsko-terapijsko-kemijskog (ATK) sustava klasifikacije, bili su Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (skupina L). Lijekovi iste ATK skupine, skupine L, bili su na 10. mjestu po ukupnoj potrošnji lijekova prema definiranoj dnevnoj dozi na 1000

stanovnika na dan (DDD/1000/dan) (4). Podaci o povećanoj incidenciji tumora, potrošnji kao i dokazanoj izloženosti citotoksičnim lijekovima zdravstvenih djelatnika na radnom mjestu u Republici Hrvatskoj, a s posljedičnim genotoksičnim učinkom (5), ukazuju na potencijalni zdravstveni rizik i važnost sigurnog i odgovornog upravljanja opasnim lijekovima te općenito kemikalijama u njihovom gospodarenju.

Posljednjih desetljeća farmaceutici su prepoznati kao nova skupina okolišnih zagađivača s potencijalom štetnog učinka na ekosustav, okoliš i ljudsko zdravlje. Iako zadovoljavajuća zakonska regulativa o njihovom ispuštanju u okoliš ne postoji kao i činjenica da se u okolišu nalaze u niskim koncentracijama, njihov kontinuirani unos kao vrlo toksičnih spojeva može rezultirati većim koncentracijama, dugotrajnim i štetnim učinkom na vodene i kopnene organizme (6, 7). Pojavnost svakog lijeka u okolišu povezana je s intenzitetom njegove primjene, a iz čega proizlazi da će porastom primjene protutumorskih lijekova ili citotoksičnih lijekova, rasti i njihova prisutnost u okolišu. Osim toga, posebna zabrinutost vezana za citotoksične lijekove je činjenica da oni interferiraju s ciljanim stanicama tumora, ali isto tako i sa zdravim stanicama koje proliferiraju kao što su to primjerice stanice različitih organizama u vodi odnosno imaju štetan učinak na neciljne organizme, one na koje lijek uopće nije bio usmjeren (8). Stoga se znanstvena i stručna zajednica, ali i opća populacija, s pravom pita kakav utjecaj na okoliš i posljedično na ljude imaju lijekovi koji su dizajnirani na način da ubijaju stanice nastale u organizmu čovjeka.

Cilj ovog rada bio je istražiti i na jednom mjestu ukratko prikazati osnovne skupine citotoksičnih lijekova, njihovu toksičnost te propise i smjernice, a u vezi značajne uloge magistara farmacije, kao dionika zdravstvene zaštite, u očuvanju i zaštiti kako vlastitog tako i zdravlja svih drugih ljudi, ali i očuvanju i zaštiti okoliša putem odgovornog i sigurnog upravljanja citotoksičnim lijekovima u postupcima istraživanja, pripreme odgovarajuće terapijske doze i odlaganja otpada. U tu svrhu pregledana je i proučena znanstvena i stručna literatura kao i propisi koji uređuju navedeno područje.

Lijekovi u antitumorskoj terapiji

Najčešća sijela raka u Republici Hrvatskoj (RH) jesu traheja, bronhi i pluća, mokraćni mjehur, kolon, rektum, rektosigma i anus, dojka, tijelo maternice i prostata. Broj i stopa umrlih od raka u RH su u porastu, a taj porast nastaje zbog sve većeg udjela starije populacije. No, kada se analiziraju dobno-standardizirane stope incidencije, ne opaža se porast mortaliteta, a u usporedbi s ostalim zemljama Europe, Hrvatska je zemlja srednje incidencije, no visokog mortaliteta od

raka (9). Jednu od ključnih uloga u liječenju malignih (zloćudnih) bolesti ima kemoterapija (10, 11). Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, L skupina lijekova prema Anatomsko-terapijskoj-klasifikaciji (ATK), klasificirani su u glavne skupine: Antineoplastici (Citostatici) (L01) [alkilirajući pripravci (L01A), antimetaboliti (L01B), biljni alkaloidi i drugi biljni pripravci (L01C), citotoksični antibiotici (L01D), ostali neoplastici (L01X), inhibitori protein-kinaze (L01XE), ostali neoplastici (L01XX)]; Endokrina terapija (L02) [hormoni i srodne supstancije (L02A), antagonisti hormona (L02B)]; Imunostimulatori (L03) [imunomodulatori (L03A)] i Imunosupresivi (L04) (12).

Citotoksični lijekovi

Lijekovi u kemoterapiji tumora često se nazivaju citostatici, citotoksični lijekovi, antitumorski kemoterapeutici ili antineoplastici, a potonji obuhvaćaju sve vrste lijekova za liječenje zloćudnih novotvorina uključujući i biološku terapiju. Citotoksični lijekovi uništavaju tumorske stanice sprječavajući njihov rast i diobu s ciljem izlječenja, sprječavanja širenja tumora i olakšanja tegoba. Njihovo djelovanje je primarno sustavno, a u uznapredovalim tumorskim bolestima njihovom primjenom želi se postići produljenje života, produljenje razdoblja bez napredovanja bolesti, poboljšanje kvalitete života te iznimno i rijetko u svrhu izlječenja. Pod pojmom antitumorske terapije najčešće se predmnijeva klasična primjena citotoksične terapije (kemoterapije), ali ona se danas u širem smislu odnosi na već gotovo neizostavnu primjenu takozvane »ciljane« terapije koja obuhvaća primjenu monoklonskih protutijela (*mab* lijekova), malih molekula inhibitora protein-kinaze (*nib* lijekova), imunomodulatora (talidomid, ipilimumab) i hormonski aktivnih lijekova (estrogeni, gestageni, antiestrogeni, antiandrogeni i glukokortikoidi) (13, 14).

Podjela citotoksičnih lijekova prema mehanizmu djelovanja

Prema mehanizmu djelovanja i kemijskom sastavu, citotoksični lijekovi (antineoplastici, citostatici) dijele se u skupine: alkilirajući pripravci, antimetaboliti, antitumorski antibiotici, inhibitori mitoze, inhibitori topoizomerase te skupina ostalih citostatika različitih mehanizama djelovanja (11).

a. Alkilirajući pripravci

Alkilirajuće tvari imaju sposobnost stvaranja kovalentnih veza s DNA pri čemu dolazi do alkilacije DNA kovalentnim povezivanjem terminalnog ugljika u aktivnom alkilirajućem dijelu molekule s elektronima bogate regije različitih molekula. Citotoksični učinak alkilirajućih tvari uglavnom se pripisuje njihovoj

interakciji s DNA koja rezultira inhibicijom ili netočnom replikacijom DNA, što u konačnici uzrokuje mutaciju ili staničnu smrt. Važno je istaknuti i reakciju alkilirajućih tvari sa sulfhidrilnim fosfatnim skupinama aminokiselina, što rezultira višestrukim oštećenjima stanica. Alkilirajuće tvari pokazuju aktivnost kroz cijeli stanični ciklus, najviše u fazi G2 na prelasku iz faze G1 u S-fazu. Registrirani lijekovi u RH koji se nalaze u skupini Alkilirajući pripravci (L01 A) su ciklofosamid, ifosamid, bendamustin, melfalan, busulfan i temazolamid. Cisplatin, oksaliplatin i karboplatin su citotoksični kompleksi platine koji su također DNA alkilirajuće tvari, a koji se prema ATK podjeli nalaze u skupini Ostali antineoplastici (L01 XC) (11 -15).

b. Antimetaboliti

Antimetaboliti tvore skupinu citotoksičnih lijekova koji svoj učinak ostvaruju zbog strukturne ili fiziološke sličnosti s intermedijalnim produktima staničnih procesa koji su uključeni u sintezu nukleinskih kiselina. Stoga su oni lažni supstrat za biokemijske reakcije. Tada dolazi do inhibicije enzima uključenih u sintezu nukleinskih kiselina ili do netočnog kodiranja nakon što inkorporiraju u nukleinske kiseline. Oba mehanizma rezultiraju inhibicijom sinteze DNA i staničnom smrću. Antimetaboliti citotoksični učinak ostvaruju u S fazi staničnog ciklusa. Lijekovi ove skupine (L01 B)) registrirani u RH su: analozi folne kiseline (metotreksat i pemetreksed), analozi purina (fludarabin, kladribin i klofarabin), te analozi pirimidina (citarabin, gemcitabin, 5-fluorouracil, kapecitabin i azacitidin) (12, 13, 15).

c. Citotoksični antibiotici

Probir mikrobnih proizvoda doveo je do otkrića brojnih tvari s inhibicijskim učinkom na stanični rast, a pokazale su se klinički korisnima u liječenju karcinoma. Antitumorski antibiotici vezuju DNA interkalacijom specifičnih baza i sprječavaju sintezu RNA, DNA ili obje kiseline; cijepaju DNA lanac i ometaju staničnu diobu. Svi antibiotici koji se koriste u liječenju karcinoma proizvod su različitih sojeva mikroorganizma *Streptomyces*. U skupini citotoksičnih antibiotika (L01 D) nalaze se lijekovi antraciklinske građe kao što su epirubicin, idarubicin, daunorubicin i doksorubicin (12, 13, 15).

d. Inhibitori mitoze

U skupini mitotičkih inhibitora izdvajaju se vinka-alkaloidi (L01 CA) vinkristin i vinorelbin. Citotoksični učinak ostvaruju vezanjem s tubulinom, proteinom koji je osnovna komponenta staničnih mikrotubula koji tvore diobeno vreteno.

Kao posljedica vezanja s tubulinom dolazi do otapanja mikrotubula i diobenog vretena te smrti stanice u metafazi. Taksani (L01 CD) paklitaksel, polusintetski docitaksel i kabazitaksel interferiraju s mikrotubulima tijekom stanične diobe (12, 13, 15).

e. Inhibitori topoizomeraze

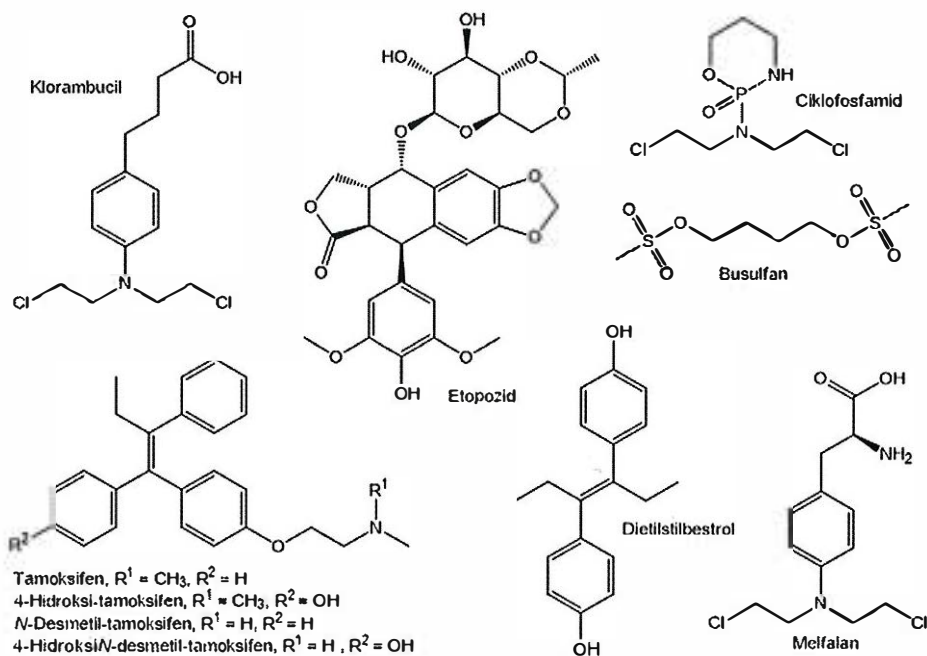
Inhibitori topoizomeraze uzrokuju lomove u DNA koje inače popravlja taj isti enzim u izoformi II. Njihov učinak se ostvaruje u kasnoj S i G2 fazi. U RH registriran je etopozid (derivati podofilotoksina, L01 CB), polusintetski podofilotoksin koji inhibicijom enzima topoizomeraze II uzrokuje lomove lanaca DNA (12, 15). Citotoksični učinak ostvaruje u kasnoj S i G2-fazi (13).

Toksičnost citotoksičnih lijekova za ljude i okoliš

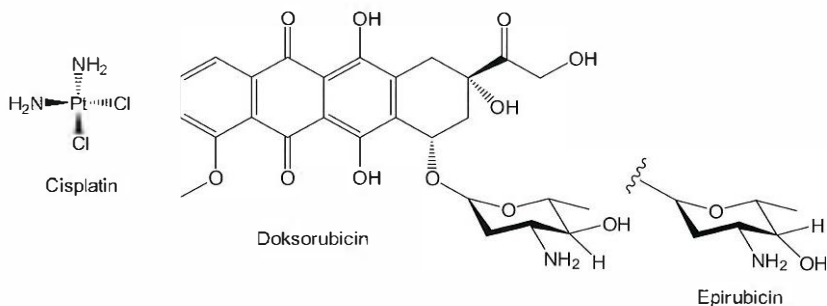
Svi antineoplastični spojevi/citotoksični lijekovi imaju različite neželjene učinke i potencijalno su imunosupresivni, a samim time opasni za ljude i životinje. Oni su mutageni, teratogeni, kancerogeni i citotoksični (16–18) i izazivaju brojne nuspojave prilikom terapije (10, 11, 13, 14).

Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) razvrstala je citotoksične lijekove prema kancerogenosti u nekoliko skupina pri čemu skupini 1 pripadaju one kemikalije/spojevi/citotoksični lijekovi koji su kancerogeni za ljude, skupina 2A one vjerojatno kancerogene za ljude, skupini 2B one koje su mogući kancerogeni za ljude dok su u skupini 3 one koje se ne mogu klasificirati kao kancerogeni za ljude s obzirom da još uvijek nema dovoljno dokaza. Tako su, primjerice, u skupinu 1 klasificirani ciklofosamid, klorambucil, busulfan, etopozid, melfalan, tamoksifen i dietilstilbestrol; u skupinu 2A cisplatin i doksorubicin; u skupinu 2B mitoksantron i daunomicin te u skupinu 3 metotreksat, fluorouracil, vinblastin i vinkristin (5, 16–18). Na slikama 1. do 4. prikazane su neke od struktura citotoksičnih lijekova po IARC skupinama (skupina 1, skupina 2A, skupina 2B i skupina 3).

Prilikom kemoterapije javljaju se neželjene posljedice koje nastaju zbog neselektivnog djelovanja citotoksičnih lijekova. Naime, citotoksični lijekovi djelujući na tumorske stanice istodobno djeluju i na zdrave stanice organizma i to osobito na one koje se brzo dijele. Stoga su neželjene posljedice najčešće na koštanoj srži, sluznici probavnog sustava i folikulima dlaka (10, 11, 14, 19). U neželjene reakcije ubrajaju se mučnina i povraćanje, sindrom lize tumora (hiperurikemija, hiperkalemije, hiperfosfatemije, hipokalcemije te akutno zatajenje bubrega), hematotoksičnost (granulocitopenija, anemija i trombocitopenija), poremećaji zgrušavanja krvi (sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije,

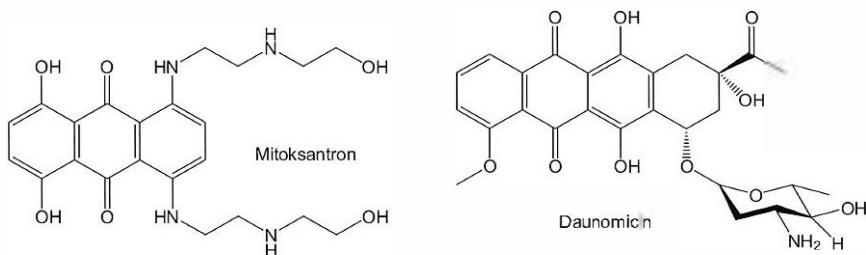


Slika 1. ► IARC skupina 1 citotoksičnih lijekova kancerogenih za ljude (klorambucil, melfalan, tamoksifen, etopozid, busulfan, dietilstilbestrol i ciklofosamid)



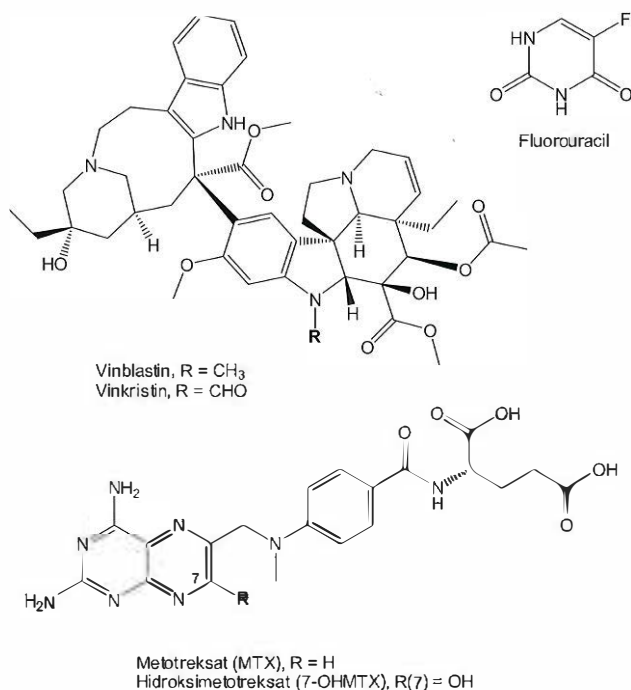
Slika 2. ► IARC skupina 2A citotoksičnih lijekova (cisplatin i doksorubicin) vjerojatno kancerogenih za ljude

DIK), gubitak kose/alopecija, stomatitis ili mukozitis, poremećaji crijevne sluznice, hiperpigmentacija kože, promjene na noktima (zone hiperpigmentacije, poremećaj rasta, opadanje i omekšavanje nokta), neuropatije i druge neurološke promjene, zaduha te kronične nuspojave, a koje se mogu javiti u nekim slučajevima primjene citostatika kao što su učinci na plodnost, mogućnost malformacije



Slika 3. ► IARC skupina 2B citotoksičnih lijekova (mitoksantron i daunomicin) moguće kancerogenih za ljude

Slika 4. ► IARC skupina 3 citotoksičnih lijekova (vinblastin, vinkristin, fluorouracil i metotreksat) koji se ne mogu klasificirati kao kancerogeni za ljude zbog nedostatka dokaza



ploda i pojava sekundarnih tumora (10, 11, 14, 19). Tako je prema Izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu, za skupinu lijekova prema ATK klasifikaciji L, citostatici/citotoksični lijekovi, bilo prijavljeno 980 lijekova, što je činilo 21 % od ukupnog broja sumnji na nuspojave lijekova po ATK klasifikacijama (20).

Citotoksični lijekovi predstavljaju veliki zdravstveni rizik za bolesnike na onkološkoj terapiji, ali i zdravstvene djelatnike koji skrbe o njima. U skupini

profesionalno izloženih zdravstvenih djelatnika su osim liječnika, ljekarnici i medicinske sestre te drugo osoblje. Od 1970-tih godina brojnim izvješćima iz raznih zemalja dokumentirana je kontaminacija/onečišćenje radnih prostora citotoksičnim lijekovima kao i nalaz lijekova/metabolita u urinu ili krvi zdravstvenih djelatnika što izravno ukazuje na pojavu profesionalne izloženosti tim lijekovima. Osim toga, sa zdravstvenim rizikom suočeni su djelatnici koji rade sinteze citotoksičnih lijekova/antineoplastika, u proizvodnji kao i radnici na poslovima čišćenja, transporta, odlaganja opasnog citotoksičnog/antineoplastičnog otpada ili kontaminiranih drugih materijala (5, 21–26). Najveća zabrinutost s obzirom na intenzitet izloženosti izražena je za ljekarnike koji pripremaju terapiju citotoksičnih lijekova, ali i drugo medicinsko osoblje koje iste primjenjuje, prvenstveno liječnike, ali i medicinske sestre (21, 22, 25, 27).

Najčešći putovi nenamjernog unosa citotoksičnih lijekova/antineoplastika su inhalacijom i putem kože, ali je moguće i gastrointestinalnim putem primjere dodirivanjem usta kontaminiranim rukama/rukavicama (22, 24, 25). U studiji koja je obuhvatila 738 ljekarnika i farmaceutskih tehničara kojom se ispiti- vao odnos između profesionalne izloženosti citotoksičnim lijekovima i pojave akutnih simptoma kao znakova izloženosti, utvrđeno je statistički značajno pove- ćanje simptoma kronične grlobolje i proljeva u skupini koja radi s citotoksičnim lijekovima u odnosu na kontrolnu skupinu (27). U skupini farmaceutskih tehni- čara također je uočena povezanost rada s citotoksičnim lijekovima s incidenci- jom tumora (28) te ljekarničkog osoblja sa spontanim pobačajima (29) i neplod- nošću (30), kao i štetni učinci na zdravlje drugog zdravstvenog osoblja, poput tumora, genotoksičnog rizika za DNA, spontanih pobačaja, kongenitalnih mal- formacija, neplodnosti i leukemije (21, 22, 31-34). U skupini 53 znanstvenika koji su radili na novoj formulaciji citotoksičnog lijeka zabilježena je, a u odnosu na opću populaciju, povezanost rada s poremećajem imunološkog sustava odno- sno statistički značajnim porastom imunoglobulina, IgG, IgA i IgM (35).

S obzirom na rastući problem zloćudnih bolesti, citotoksični lijekovi postali su i značajan okolišni problem. Glavni izvori citotoksičnih lijekova u okolišu su otpadne vode iz bolnica i domova kao i industrije, a mogu se u okolišu javiti i zbog neodgovarajućeg odlaganja (36, 37). Detektirano je u vodenom mediju da su širom svijeta najzastupljeniji ciklofosamid, ifosamid, metotreksat, tamoksi- fen i 5-fluorouracil (38).

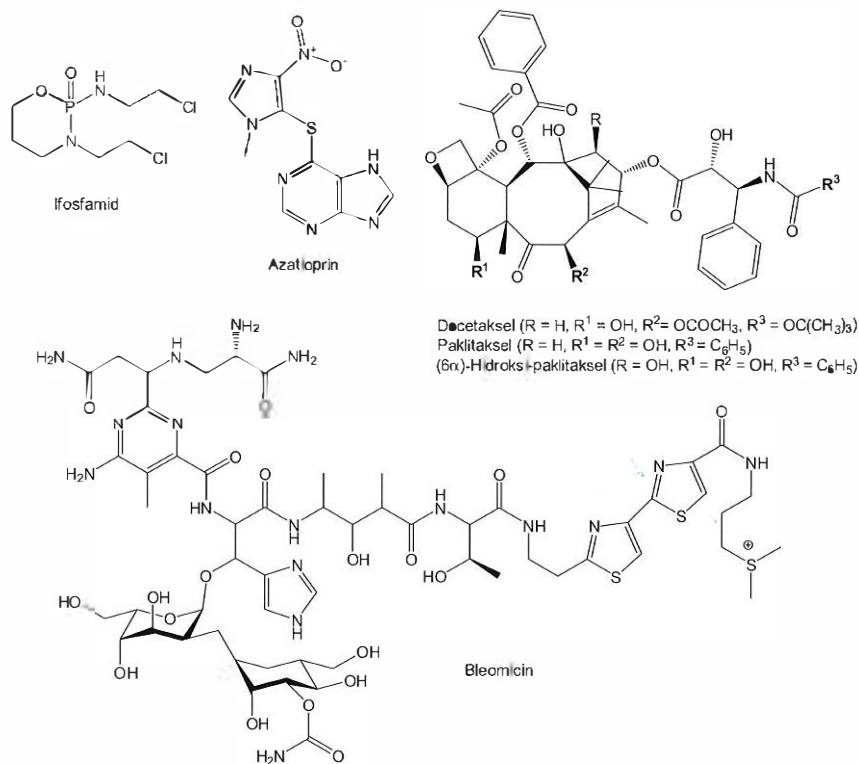
U tablici 1. prikazani su detektirani lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (oni kojih je koncentracija bila iznad granice detekcije/kvan- tifikacije metode u pojedinoj studiji) u vodenim medijima europskih zemalja. Također, tablicu 1. prate strukture lijekova na slikama od 1. do 7.

Tablica 1. ► Detektirani* lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori u vodenom mediju europskih zemalja

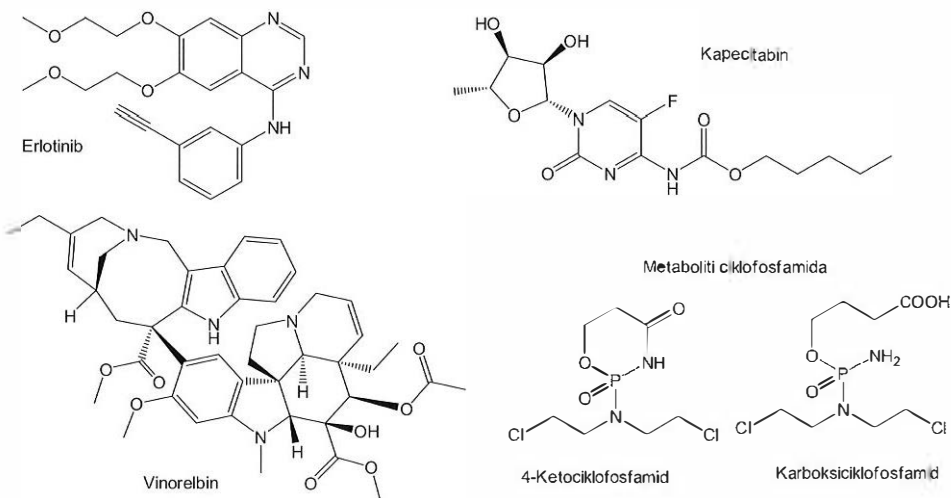
Zemlja	Citostatik	Vodeni medij**; slika	Referenca
Austrija	5-fluorouracil	a i b; slika 4.	39. – 42.
	doksorubicin	a i b; slika 2.	
	epirubicin	a; slika 2.	
Francuska	tamoksifen	a – d; slika 1.	43. – 45.
	ifosfamid	a, b i c; slika 5.	
	azatioprin	a i c; slika 5.	
	ciklofosfamid	a i c; slika 1.	
	docetaksel	a i c; slika 5.	
	etopozid	a i c; slika 1.	
	vinkristin	a i c; slika 4.	
	bleomicin	a; slika 5.	
	paklitaksel	a; slika 5.	
	metotreksat	c; slika 4.	
	Italija	ciklofosfamid	
Nizozemska	ciklofosfamid	d; slika 1.	47.
Norveška	ifosfamid	b; slika 5.	48.
Njemačka	ifosfamid	a – c; slika 5.	49. – 51.
	ciklofosfamid	a i b; slika 1.	
Rumunjska	ciklofosfamid	d; slika 1.	52.
Slovenija	ciklofosfamid	a – c; slika 1.	53. – 55.
	tamoksifen	a – c; slika 1.	
	erlotinib	a – c; slika 6.	
	alkilirajući s platinom	a i c; slika 2. i slika 7.	
	hidroksimetotreksat	a i c; slika 4.	
	irinotekan	a i c; slika 7.	
	kapecitabin	a i c; slika 6.	
	4-hidroksi-N-desmetiltamoksifen	a i c; slika 1.	
	5-fluorouracil	a i c; slika 4.	
	keto-ciklofosfamid	a; slika 6.	
	N-dikloroetilciklofosfamid	a; slika 1.	
	karboksiciklofosfamid	a; slika 6.	
	ifosfamid	a; slika 5.	
	gemcitabin	a; slika 7.	
	(Z)-4-hidroksitamoksifen	a; slika 1.	
	metotreksat	c; slika 4.	

Zemlja	Citostatik	Vodeni medij ^{*,**} ; slika	Referenca
Španjolska	ciklofosfamid	a – e; slika 1.	55. – 65.
	metotreksat	a – d; slika 4.	
	erlotinib	a – d; slika 6.	
	ifosfamid	a – d; slika 5.	
	etopozid	a – d; slika 1.	
	tamoksifen	a – d i h; slika 1.	
	4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen	a – c; slika 1.	
	kapecitabin	a – c; slika 6.	
	irinotekan	a – c; slika 7.	
	gemcitabin	b – d; slika 7.	
	5-fluorouracil	a i c; slika 4.	
	docetaksel	a i c; slika 5.	
	paklitaksel	a i c; slika 5.	
	epirubicin	a i e; slika 2.	
	ciklofosfamid	b i c; slika 1.	
	(6R)-hidroksipaklitaksel	b i c; slika 5.	
	(Z)-4-hidroksitamoksifen	b i c; slika 1.	
	vinorelbin	b; slika 6.	
	doksorubicin	c; slika 2.	
	klorambucil	d; slika 1.	
Švicarska	ciklofosfamid	b – d; slika 1.	66. – 68.
	ifosfamid	b – d; slika 5.	
	5-fluorouracil	a; slika 4.	
	gemcitabin	a; slika 7.	
	2,2'-difluoro-deoksiuridin (metabolit gemcitarabina)	a; slika 7.	
Velika Britanija	tamoksifen	b, c, d i g; slika 1.	69. – 73.
	bleomicin	b, d i f; slika 5.	
	cisplatin	a; slika 2.	
	karboplatin	a; slika 7.	
	oksalilplatin	a; slika 7.	
	ciklofosfamid	b; slika 1.	

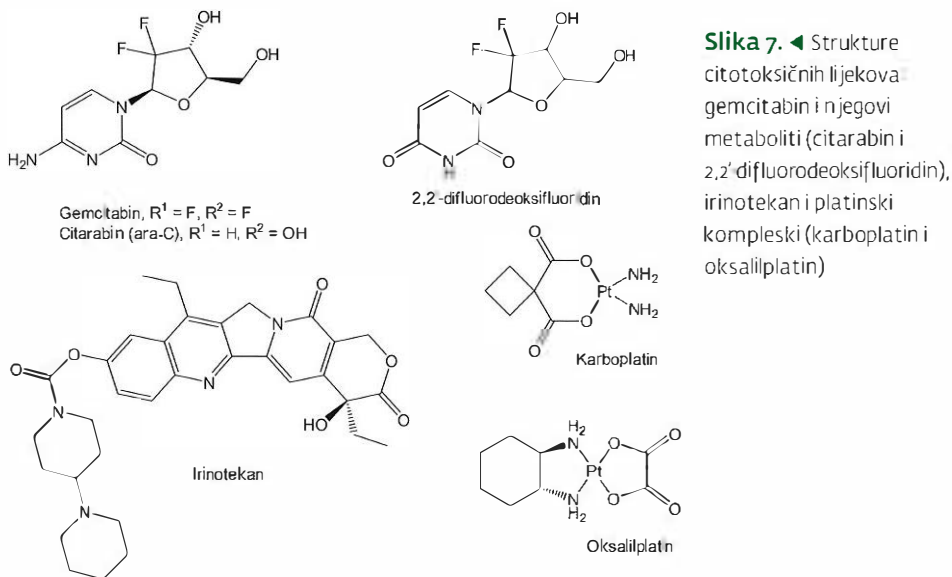
^{*)}Iznad granice detekcije/kvantifikacije metode u pojedinoj studiji; ^{**)}Vodeni medij: a – otpadna voda bolnice; b – odlazna voda iz gradskog postrojenja za pročišćavanje voda; c – ulazna voda u gradsko postrojenje za pročišćavanje voda; d – površinska voda; e – gradska kanalizacijska voda na mjestu izljeva u rijeku; f – voda za piće; g – morska voda; h – podzemna voda



Slika 5. ► Strukture citotoksičnih lijekova: ifosfamid, azatioprin, docetaksel, paklitaksel i bleomicin



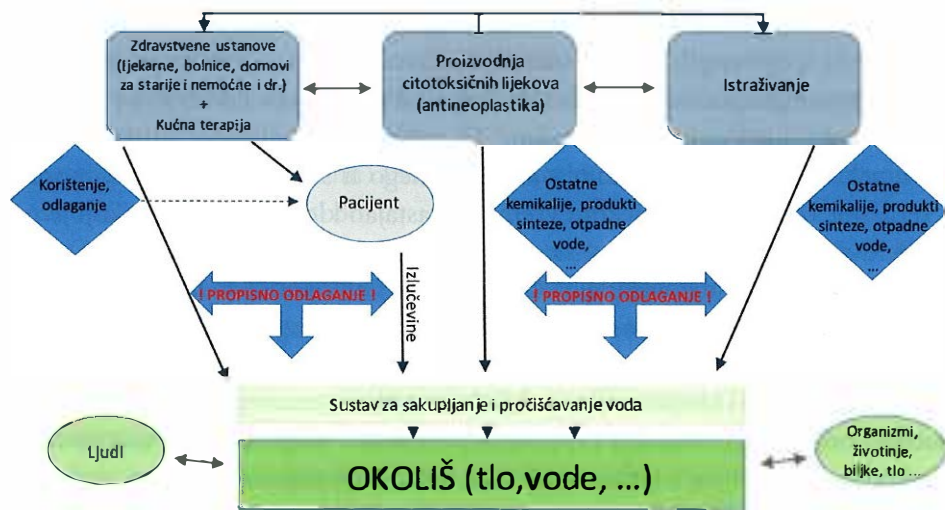
Slika 6. ► Strukture citotoksičnih lijekova: erlotinib, vinorelbin, kapecitabin i metaboliti ciklofosfamida (4-ketociklofosfamid i karboksiciklofosfamid)



Slika 7. ◀ Strukture citotoksičnih lijekova: gemcitabin i njegovi metaboliti (citarabin i 2,2-difluorodeoksifluoridin), irinotekan i platinski kompleksi (karboplatin i oksaliplatin)

Kako se citotoksični lijekovi/antineoplastici, njihovi metaboliti kao i transformacijski produkti (strukturno biološki i nebiološki promijenjeni farmaceutici u okolišu nakon izlučivanja iz tijela) ne uklanjaju dovoljnom učinkovitošću pomoću sustava pročišćavanja voda, tako se pojavljuju u površinskim, podzemnim i vodama za piće u koncentracijama do $2,12 \times 10^{-4}$ mg/L (37). Na slici 8. zorno je prikazana pretpostavljena shema osnovnih izvora i sudbine citotoksičnih lijekova/antineoplastika u okolišu te mogućih štetnih učinaka na ljude, vodeni i biljni svijet kao i na druge dijelove okoliša (74).

Citotoksični lijekovi mogu ulaziti u interakcije s drugim lijekovima i sastojcima otpadnih voda, a one mogu biti aditivne, antagonističke ili sinergističke, što ovisi ne samo o koncentracijama nego i o vrsti organizma (37, 75). Tako je pokazano da smjesa 5-fluorouracila, imatinib mesilata i etopozida već pri vrlo niskoj koncentraciji ima aditivni i/ili sinergistički učinak na inhibiciju rasta zelene alge i cijanobakterije (76) koje su osnovni primarni proizvođači organske tvari u vodi. Korištenjem modela jetrenih stanica ribice zebrice (*Danio rerio*) analizirana je citotoksičnost dva široko korištena citotoksična lijeka, ciklofosfamida i ifosfamida, kako zasebno, tako i u smjesi s 5-fluorouracilom i cisplatinom (77). Rezultati su pokazali nisku citotoksičnost ciklofosfamida i ifosfamida te njihov potencijal indukcije pucanja DNA i genetičku nestabilnost, ali pri koncentracijama koje nisu relevantne u vodenom okolišu. Analiza smjese sva četiri citotoksična lijeka/antineoplastika, u ekološki relevantnim koncentracijama



Slika 8. ► Pretpostavljena shema osnovnih izvora i sudbine citotoksičnih lijekova/antineoplastika u okolišu te mogućih štetnih učinaka (autori: Žuntar I. i Galić I.)

odnosno maksimalno izmjerenim za svakog pojedinačno u otpadnoj vodi iz bolničke onkološke jedinice, pokazala je da nije citotoksična i da ne uzrokuje genetičku nestabilnost. Međutim, smjesa citotoksičnih lijekova/antineoplastika značajno potiče nastajanje lomova DNA i to pri značajno nižim koncentracijama svakog pojedinog citotoksičnog lijeka/antineoplastika prisutnog u smjesi nego kada je svaki od citotoksičnih lijekova/antineoplastika testiran zasebno, a što predstavlja opasnost za vodene organizme okoliša (77).

Iako dosadašnja saznanja o štetnim učincima citotoksičnih lijekova/antineoplastika ukazuju da nema značajnog zdravstvenog rizika za ljude pri korištenju vode, ipak je posebna pažnja usmjerena na moguće štetne učinke za zdravlje osjetljivih populacijskih skupina, kao što su to djeca i dojilje (37). Citotoksični lijekovi/antineoplastici pri koncentracijama izmjerenim u vodama mogu prouzročiti vodenim organizmima kroničnu toksičnost i posljedičnu štetu genetičkom materijalu, dok je akutna toksičnost manje vjerojatna (37). Dugotrajna izloženost niskim, ali ekološki relevantnim, koncentracijama 5-fluorouracila u modelu istraživanja ribice zeblice (*Danio rerio*) tijekom dvije generacije nije imala učinka na reprodukciju, ali jeste na histopatološke promjene u jetri, bubrezima i uzrokovala citotoksičnost (78). Navedeno upućuje na moguće razvijanje degenerativnih i neoplastičnih promjena u organizmu tijekom života više generacija u okruženju kontaminiranim citotoksičnim lijekovima. Jureczko i Kalka (37) izračunale su koncentraciju citotoksičnih lijekova/antineoplastika koja je štetna

za 5 % vrsta (engl. *hazardous concentration for 5% of species*, HC₅), a kako je ona iznosila $2,1 \times 10^{-4}$ mg/L, tako su zaključile da ista govori o realno opasnim zagađivačima/kontaminantima okoliša. Nadalje, laboratorijsko istraživanje sudbine 5-fluorouracila u kloriranom okružju (79), a kloriranje je uobičajeni tehnološki postupak dezinfekcije otpadnih voda prije nego li se ispuste u rijeke, mora i jezera, pokazalo je da je tijekom vremena nastajao klorirani produkt koji je na modelu slatkovodnog planktonskog račića, vodenbuhe (*Daphnia magna*), bio toksičniji od početne molekule.

Obzirom na sve veću potrošnju citotoksičnih lijekova/antineoplastika, mogući i zabrinjavajući učinak njihovih rezidua, metabolita i transformacijskih produkata na ljude te živi i biljni svijet okoliša kao i njihov osnovni put ulaska u okoliš, putem vode, istraživanja idu i u smjeru pronalaska odgovarajuće, učinkovite i financijski prihvatljive tehnike za njihovo uklanjanje prije ispuštanja u vode.

Tako se istraživala uspješnost različitih tehnika naprednih oksidacijskih procesa (ozoniranje, UV/oksidans, UV/Fentonova reakcija, UV/fotokatalizator i elektrokemijska oksidacija pri aktivnoj i neaktivnoj anodi) za uklanjanje citotoksičnih lijekova/antineoplastika iz voda i otpadnih voda u laboratorijskim uvjetima i pilot studijama. Iako su dobiveni zadovoljavajući rezultati, cijena je ta koja ograničava korištenje u uvjetima velikih sustava (80), pa su stoga neophodna daljnja istraživanja. U području vodne politike Europska komisija je, a zbog rizika za vodeni okoliš i rizika koji se putem njega prenosi, donijela odluku o praćenju farmaceutika diljem EU odnosno donijela je tzv. Listu promatranja (engl. *Watch list*), a u kojoj se osim tabličnog prikaza farmaceutika nalazi i indikativna analitička metoda kao i najviša prihvatljiva granica detekcije metode (81). Na žalost, na Listu promatranja još uvijek nije uvršten ni jedan citotoksični lijek niti koji drugi antineoplastik (svi lijekovi za terapiju zloćudnih novotvorina uključujući i biološku terapiju). Uvrštavanje bi, između ostaloga, zasigurno dalo poticaj razvoju i boljem razumijevanju ovog ekotoksikološkog područja citotoksičnih lijekova i drugih antineoplastika, a koje je još uvijek nedovoljno istraženo. Dodatno, dobili bi se, vjerujemo na vrijeme, podaci o lijekovima za biološku terapiju, a koja je relativno kratko u uporabi da bi se mogle sagledati sve posljedice njezine primjene kako za onkološke bolesnike i zdravstvene djelatnike tako i za okoliš te druge organizme.

Siguran i odgovoran rad s citotoksičnim lijekovima (propisi, smjernice) – put ka očuvanju zdravlja i okoliša

Mogućnost kontaminacije citotoksičnim lijekovima/antineoplasticima je raznovrsna: u istraživačkim djelatnostima (fakulteti, instituti i dr.); u proizvodnji i

pripravi lijekova (farmaceutske industrije, ljekarne); skladištenju i transportu; na mjestima upotrebe (zdravstvene i ostale ustanove za zbrinjavanje oboljelih) i zbrinjavanja citotoksičnog otpada, uključujući i sam okoliš u slučaju zagađivanja nezbrinutim citotoksičnim otpadom, te i u samom obiteljskom krugu i krugu prijatelja (kontakt s oboljelim) (82). Neki od mogućih izvora kontaminacije slikovito su prikazani na slici 8.

Citotoksični lijekovi su mutageni, teratogeni, kancerogeni i citotoksični. Obzirom na činjenicu da farmaceuti rade s citotoksičnim lijekovima/antineoplastcima te njihovu značajnu ulogu u očuvanju zdravlja ljudi te s tim u vezi neodvojivu brigu za okoliš od primjerice mogućeg onečišćenja lijekovima i kemikalijama, u ovom je radu, a u pogledu sigurnog i odgovornog rada s citotoksičnim lijekovima/antineoplastcima, pozornost usmjerena na sudjelovanje farmaceuta u području istraživanja, sinteze i proizvodnje (npr.: koriste se različite kemikalije pri sintezi citotoksičnih lijekova/antineoplastika, potencijalnih citotoksičnih lijekova/antineoplastika, promijeni formulacije i dr.), pripreme doza onkološke terapije kao i odlaganje opasnog otpada koji u tim postupcima nastaje. Također, u ovom su rad ukratko izdvojeni najznačajniji propisi koji se odnose na ranije istaknuto.

Tako se u »Zakonu o kemikalijama« (NN 18/13, 115/18, 37/20) (83) već u prvom članku, između ostaloga, ističe kako se ovim Zakonom propisuju uvjeti koje mora ispunjavati pravna i fizička osoba za obavljanje djelatnosti korištenja kemikalija radi zaštite života i zdravlja ljudi i zaštite okoliša od štetnog djelovanja kemikalija. Korištenje kemikalija definirano je kao potrošnja, skladištenje, obrada ili bilo kakvo drugo rukovanje kemikalijama za vlastite potrebe i potrebe obavljanja djelatnosti. Zakonom su definirane kemikalije kao tvari i smjese, dok su opasne kemikalije tvari i smjese koje ispunjavaju kriterije za fizikalne opasnosti, opasnosti za zdravlje ili okoliš utvrđene u 2.–5. dijelu Priloga I. »Uredbe (EZ) br. 1272/2008« (Uredba CLP, engl. *Classification, Labelling, Packaging*).

Ukratko, Prilog I. »Uredbe (EZ) br. 1272/2008« (84) u dijelu:

- a) 3. odnosi se na opasnosti za zdravlje, a koje su podijeljene na: akutnu toksičnost, nagrizanje/nadraživanje kože, teške ozljede oka/nadraživanje oka, izazivanje preosjetljivosti dišnih putova ili kože, mutageni učinak na zametne stanice, karcinogenost, reproduktivnu toksičnost sa zasebnom kategorijom opasnosti za učinke na dojenje, specifičnu toksičnost za ciljane organe nakon jednokratnog i ponavlanog izlaganja. Navedene opasnosti opisane su i uređene putem:
- definicija,
 - opisanih kriterija razvrstavanja tvari i smjesa, posebnih razmatranja kod razvrstavanja (npr. *in vivo*, *in vitro* testovi, testovi genotoksičnosti/mutagenosti, karcinogenost kod ljudi i kod pokusnih životinja i drugo),

- prikaza priopćenja opasnosti za tvari i smjese razvrstane u pojedini razred opasnosti,
 - prikaza tablice s elementima naljepnice (piktogrami, oznake opasnosti, oznake upozorenja – H oznake, oznake obavijesti – P oznake za sprječavanje, postupanje, skladištenje i odlaganje kemikalije),
 - nekih dodatnih razmatranja i dr.
- b) 4. odnosi se na opasnosti za okoliš i to vodeni okoliš pri čemu su obuhvaćena potpoglavlja s definicijama, kriterijima razvrstavanja tvari i smjese, kategorijama za tvari koje su dugotrajno (kronično) opasne za vodeni okoliš i oznakama upozorenja.
- c) 5. odnosi se na dodatne opasnosti kao što su opasnost za ozonski sloj pri čemu uređuje dio definicija, kriterija razvrstavanja za tvari i smjese, prikazuje priopćenje opasnosti za tvari i smjese razvrstane u taj razred opasnosti.

Također »Uredbom (EZ) br. 1272/2008« definirane su kategorije opasnosti (1A, 1B i 2) po razredima opasnosti za mutagene, karcinogene i reproduktivno toksične tvari. Tako je, ukratko, neka tvar karcinogen 1. kategorije, ako se na temelju epidemioloških podataka i/ili podataka dobivenih na životinjama zna da je karcinogen: kategorije 1A ako se zna da ima karcinogeni potencijal za ljude pri čemu se razvrstavanje uglavnom temelji na dokazima kod ljudi, i kategorija 1B ako se pretpostavlja da imaju karcinogeni potencijal za ljude, a razvrstavanje se uglavnom temelji na dokazima kod životinja, dok u kategoriju 2. karcinogena spadaju tvari za koje se sumnja da su karcinogene za ljude. Analogijom su tako definirani razredi opasnosti za mutagene i reproduktivno toksične tvari (84).

Propisano je da se odredbe »Zakona o kemikalijama« ne odnose na tvari i smjese za znanstveno istraživanje i razvoj te kontrolu kvalitete proizvoda i druge analitičke svrhe koje se ne stavljaju na tržište, pod uvjetom da se koriste u nadziranom uvjetima sukladno s posebnim propisima kojima se uređuje zaštita na radnom mjestu i zaštita okoliša (83). No, »Zakon o zaštiti na radu« (NN 71/14, 118/14, 154/14, 94/18, 96/18) (85) bavi se kemikalijama te između ostaloga propisuje obaveze poslodavca u vezi s uporabom opasnih kemikalija na radu, redoslijedom postupanja s opasnim kemikalijama (npr.: zamjena opasne kemikalije bezopasnom, a kako je izrijekom navedeno, ili manje opasnom; korištenje odvodnih sustava; korištenje odgovarajuće, propisane zaštitne opreme i dr.) i provjeravanjem koncentracije opasnih kemikalija na radu (čl.47. do čl. 49.) te izradom procjene rizika, a na što se nadovezuje »Pravilnik o zaštiti radnika od izloženosti opasnim kemikalijama na radu, graničnim vrijednostima izloženosti i biološkim graničnim vrijednostima« (NN 91/18) (86). Potonji Pravilnik definira značenje pojedinih pojmova koji se u njemu koriste, pa tako i što je: opasna

kemikalija; karcinogena i mutagena kemikalija te njihove kategorije; granična vrijednost izloženosti (GVI) te obveze poslodavca: u izradi procjene i sprječavanja rizika; osiguravanja preventivnih mjera; postupanja u slučaju nezgode (npr.: planovi i vježbe evakuacije te osiguravanje mjera prve pomoći) kao i obavještanju te osposobljavanju radnika.

Također, »Zakonom o zaštiti na radu« (85) propisana je suradnja radnika i poslodavca vezano za sva pitanja zaštite na radu odnosno postizanja sigurnog radnog okoliša kao i obaveza radnika da poslodavca izvijesti o svakoj činjenici za koju smatra da predstavlja neposredni rizik za sigurnost i zdravlja, kao i o svakom drugom nedostatku u sustavu zaštite na radu (čl. 69.). Na snazi je i »Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenima i/ili mutagenima« (NN 91/15) (87) donesen na temelju »Zakona o zaštiti na radu«, a kojim su u smislu istog pojašnjeni pojmovi, pa tako i »Rad s karcinogenima i/ili mutagenima – su sve aktivnosti pri kojima su radnici izloženi ili mogu biti izloženi karcinogenima i/ili mutagenima, i to pri njihovoj uporabi, proizvodnji, skladištenju, obradi, preradi, pretakanju, miješanju, uklanjanju, uništavanju, kao i sličnim aktivnostima. Među takve poslove spadaju i poslovi pri kojima se zbog okolnosti kod tih postupaka oslobađaju ili nastaju karcinogeni i/ili mutageni.«. Navedenim Pravilnikom su primjerice propisane obveze poslodavca: u vezi radnji prevencije i smanjenja izlaganja, a koje uključuju korištenja zatvorenih sustava; redovite kontrole radnika; uklanjanje karcinogena ili mutagena na samom izvoru odsisnim sustavom u skladu sa zahtjevima zaštite javnog zdravlja i zaštite okoliša; osiguravanje sigurnog skladištenja, rukovanja i transporta; higijene radnog prostora; izrade procjene rizika; obavještanja nadležnih tijela prije početka proizvodnje i korištenja karcinogena i/ili mutagena; osiguravanja odgovarajuće osobne zaštitne opreme; osiguravanja zdravstvenog nadzora te osiguravanja mjerenja koncentracija karcinogena i/ili mutagena na mjestu rada.

Nadalje, odredbe »Zakona o kemikalijama« (83) se ne primjenjuju na lijekove i medicinske proizvode odnosno tvari i smjese koje su u konačnom obliku namijenjene krajnjem korisniku kao što su to lijekovi, a prema definiciji lijekova iz »Uredbe 2001/83/EZ o lijekovima za humanu primjenu« (88). Međutim, neovisno od navedenih iznimaka primjeni odredbi »Zakona o kemikalijama«, a kojih je područje uređeno drugim propisima, odredbe kojima je uređena dobra laboratorijska praksa, korištenje podataka o ispitivanjima na kralježnjacima, prikupljanje, uređivanje i dostavljanje podataka o trovanjima i učincima kemikalija te privremene mjere odnose se na sve kemikalije.

Dobro prihvaćen i učinkovit način dostavljanja informacija o kemikaliji je Sigurnosno-tehnički list STL, (engl. (*material*) *safety data sheet*, (M)SDS) koji

osigurava i iscrpne podatke na radnome mjestu (89). STL osigurava i poslodavcima i radnicima uvid u brojne podatke: o kemijskoj opasnosti; podatke o razvrstavanju i označavanju kemikalije prema »Uredbi CLP« (84); mjerama prve pomoći; mjerama kod slučajnog ispuštanja; rukovanju i skladištenju; nadzornim parametrima nad izloženošću uključujući i opasnost za okoliš; osobnim zaštitnim sredstvima; mjerama predostrožnosti; toksikološke i ekološke informacije te podatke o zbrinjavanju otpada (načinu njegove obrade kao i mogućnosti izlivanja u kanalizaciju i dr.). Podaci iz STL-a omogućuju poslodavcu osmišljavanje aktivne zaštite radnika, zajedno s treninzima koji su karakteristični za svako pojedino radno mjesto, te da razmotri sve potrebne mjere za zaštitu okoliša. Stupanjem na snagu Uredbe (EZ) br. 1907/2006 (REACH) odnosno Uredbe (EU) 2015/830 propisana je dužnost svih koji stavljaju kemikalije u promet prema tim Uredbama izraditi STL i isti dostaviti u Službu za toksikologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) na pregled radi prihvaćanja u Registar kemikalija (89). Iskustvo i potreba informiranja o kemikalijama pokazala je da se za podatke odnosno STL-ove kemikalija koje nisu u Registru može poslužiti STL-ovima na internetskim stranicama renomiranih proizvođača kemikalija kao što je to primjerice Sigma-Aldrich (Merck grupa) (90), Cayman (91) i drugih. Tako je primjerice prema podacima tvrtke Sigma-Aldrich citotoksični lijek 5-fluorouracil karcinogena kemikalija kategorije 2, vorinostat mutagena kemikalija kategorije 2 i reproduktivno toksična kategorije 1A, dok su ciklofosfamid i etopozid karcinogene kemikalije kategorije 1B. Antineoplastik sorafenib je prema podacima tvrtke Cayman reproduktivno toksična kemikalija kategorije 1B te toksična pri dojenju (može štetno djelovati na djecu koja se hrane majčinim mlijekom). Također, u tim je STL-ovima moguće pronaći podatke o sigurnom rukovanju, korištenju odgovarajuće osobne zaštitne opreme, radu u odgovarajućem odsisnom uređaju, digestoru, kao i uputu da se ne smiju ispuštati u odvodni kanal.

Zbrinjavanje ostalih, otpadnih i opasnih kemikalija općenito je propisano temeljnim Zakonom, »Zakonom o održivom gospodarenju otpadom« (NN 94/13, 73/17, 14/19, 98/19) (92), dok je »Pravilnikom o gospodarenju medicinskim otpadom« (NN 50/15, 56/19) (93) uređeno gospodarenje medicinskim otpadom. Medicinski otpad nastaje prilikom pružanja njege, zaštite i očuvanja zdravlja ljudi i/ili životinja, istraživačkih djelatnosti i pružanja različitih usluga kod kojih se dolazi u kontakt s krvlju i/ili izlučevinama ljudi i/ili životinja. Medicinski otpad može biti opasan i neopasan, a u opasan medicinski otpad ubrajaju se citotoksični i citostatski otpad te farmaceutski i kemijski otpad, a koji su ovim propisom i definirani (93). Tako je definirano:

»*Citotoksični i citostatski otpad* je opasni medicinski otpad koji nastaje zbog primjene, proizvodnje i pripravljanja farmaceutskih tvari s citotoksičnim i citostatskim efektom, uključivo primarnu ambalažu i sav pribor korišten za pripremu i primjenu takvih tvari.«

»*Farmaceutski otpad* su svi lijekovi i tvari, uključujući i njihovu primarnu ambalažu, koji su postali neupotrebljivi zbog isteka roka valjanosti, prolijevanja, rasipanja, pripremljeni pa neupotrebljeni ili se ne mogu koristiti zbog drugih razloga.«

»*Kemijski otpad* je opasni medicinski otpad koji sadržava toksične ili opasne kemikalije kao što su laboratorijski reagensi, razvijajući filma, dezinficijensi koji nisu upotrebljivi ili kojima je istekao rok valjanosti, otapala, otpad s visokim sadržajem teških metala i slično.«

Stoga je takav otpad potrebno i na odgovarajući, propisan način odlagati i zbrinjavati.

Nadalje, Kopjar i Pavlica su 2005. godine (94) navele kako je tada rukovanje, priprema i aplikacija citotoksičnih lijekova u našim medicinskim ustanovama još uvijek bila u domeni rada medicinskih sestara. Pored osoblja koje je svakodnevno pripremalo i apliciralo antineoplastične lijekove, malim dozama ovih agensa profesionalno su bile izložene i osobe koje sudjeluju u njezi bolesnika koji primaju kemoterapiju ili pak dolaze u kontakt s tjelesnim tekućinama bolesnika, te osoblje koje zbrinjava citotoksični otpad. Konstatirale su da je profesionalna izloženost antineoplastičnim lijekovima povezana s brojnim zdravstvenim rizicima s obzirom na njihova dokazana mutagena, karcinogena i teratogena svojstva (94). Nadalje, prema podacima objavljenima 2007. godine (95) zaključeno je kako je premala, čak zanemariva uključenost ljekarnika u poslove povezane s pripravom citotoksičnih lijekova te s farmakološkim liječenjem onkoloških bolesnika, kao i s razradom medicinskih postupaka i protokola liječenja, što je nužan preduvjet za bolje upravljanje rizicima. Zatečeno stanje ukazalo je na nepotreban rizik u gotovo svim fazama rukovanja citotoksičnim lijekovima. Kako za citotoksične lijekove ne postoji stupanj izloženosti, a koji bi se mogao smatrati sigurnim, tako je potrebno smanjiti rizik primjenom načela »smanjivanja na najmanju moguću mjeru«, a za uspješno upravljanje rizicima rukovanja citotoksičnim lijekovima u medicinskim ustanovama nužno je zakonski regulirati te provoditi redoviti nadzor radnoga okoliša i osoblja (95).

No, već je 2009. godine u Farmaceutskom glasniku objavljena informacija iz farmaceutske struke vezano za centraliziranu pripremu citotoksične/antineoplastične terapije u Općoj bolnici Varaždin uz sažeti prikaz postupaka te sigurnih mjera rada i rukovanja (izdvojena prostorija, osobna zaštitna sredstva, digestor

s laminarnim strujanjem zraka, odgovarajući pribor). Također, naglašena je potreba cjelovite regulative za citotoksične/antineoplastične lijekove od registracije, distribucije, pripreme i prostora za pripremu i odlaganja otpada te potrebne edukacije (96). Nažalost, cjelovita ili na jednom mjestu navedena regulativa, nazovimo to slikovito »života jednog citostatika/citotoksičnog lijeka/antineoplastika«, ne postoji do danas, već je ovo područje praćeno većim brojem uredbi, zakona, pravilnika i propisa, često i zbunjujućim zbog možebitno otežanog praćenja tako velikog broja, a sažeti presjek prateće regulative prikazan je ranije u ovom poglavlju. Tako i u nedavno objavljenom znanstvenom radu grupa autora (97) zaključila je da odredbe koje reguliraju zdravstvenu zaštitu radnika koji rade s citotoksičnim lijekovima nisu jednoznačne, potječu iz različitih pravnih područja, napose u pogledu klasifikacije opasnosti i STL-ova za citotoksične lijekove. U istom je radu istaknuto kako još uvijek nisu postavljene zakonski obvezujuće granice profesionalne izloženosti za citotoksične lijekove ili njihove aktivne tvari, a danas još uvijek nedostaju odgovarajuće analitičke metode za mjerenje njihove koncentracije u zraku i biološkom uzorku. Slijedom toga, teško je načiniti odgovarajuću procjenu profesionalne izloženosti citotoksičnim lijekovima, procjenu opasnosti za zdravlje kao i razviti strategiju prevencije (97). Vezano za edukaciju još je 2010. godine profesor Grdinić u Biltenu Hrvatske ljekarničke komore (98) predložio program specijalističkog usavršavanja ljekarnika pod nazivom »Farmaceutska toksikologija«, a koji bi odgovarao magistrima farmacije, i na jednom mjestu, između ostaloga, omogućio teoretsku i praktičnu izobrazbu o citotoksičnim lijekovima/antineoplastičima uključujući rukovanje, centraliziranu pripremu i otpad.

Bernabeu-Martínez i suradnici su 2018. godine objavili rezultate sustavnog znanstvenog istraživanja smjernica vezanih za rukovanje i upravljanje opasnim, antineoplastičnim, lijekovima te zaključili kako nisu pronađeni standardizirani protokoli, informacijski paketi, koji bi osigurali upravljanje kvalitetom, sljedivost procesa i minimiziranje rizika za te lijekove. Većina smjernica bila je ograničena na preporuke za rukovanje citotoksičnim lijekovima i vezane za pripremu, administraciju i školovanje (99).

Europske smjernice za sigurno rukovanje citotoksičnim/antineoplastičnim lijekovima opisane su u »Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics« koje je izdala Međunarodna udruga onkoloških ljekarnika u praksi (*International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, ISOPP) (100), ali jednako kao i za ostale smjernice i priručnike nisu pravno obvezujuće. Europsko društvo onkološke farmacije (engl. *European Society of Oncology Pharmacy*, ESOP), čija je Hrvatska članica, izdala je 2018. godine novi »Standard kvalitete ljekarničkih

usluga u onkologiji« (engl. *Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service*, QuapoS 6) (101), a na hrvatskom jeziku može se pronaći QuapoS 5 (102). Ukratko, u QuapoS-u su navedene i dane upute za upravljanje kvalitetom u ljekarnama koje pripremaju citotoksične lijekove te za upravljanje rizikom. Istaknuto je kako samo farmaceutske osoblje koje je prošlo odgovarajuće obrazovanje i obuku vezanu uz aseptične radne procedure i rukovanje s opasnim tvarima može pripremati citotoksične otopine. Nadalje, prije samog početka proizvodnje citotoksičnog/antineoplastičnog lijeka, potrebno je procijeniti i dokumentirati rizike rukovanja tim lijekom (regulativa o sigurnosti na radu, odredbe o rukovanju opasnim tvarima), obuka bi se trebala kontinuirano provoditi, sve nezgode zabilježiti te bi zaposlenici trebali dokumentirati svoju izloženost tim lijekovima te odlaziti na redovite sistematske preglede. Osim toga, definirani su i zahtjevi za sobe (tzv. čiste sobe) i opremu koja se koristi u unutar radnog prostora (npr. sigurnosni radni stolovi s laminarnim protokom zraka, osobna zaštitna sredstva, zatvoreni sustavi i dr.), a čime se kontaminacija svodi na minimum, ali i štiti zdravlje. Postavljeni su i zahtjevi za proizvođače lijekova, tj. farmaceutske tvrtke koje su obavezne poduzeti posebne organizacijske mjere u odnosu na distribuciju, skladištenje te zaštitnu opremu. Što se samih citotoksičnih lijekova tiče, određena su i pravila vezana za njihovu potražnju, stabilnost i doziranje. Kako spadaju u skupinu lijekova uske terapijske širine, prilagodbe doza su obavezne i zbog njihovog organotoksičnog potencijala, kao i zbog potencijalno smanjene funkcije nekog organa što utječe na njihovu bioraspoloživost (101, 102).

Ljekarna kao središnja jedinica za citostatičnu/antineoplastičnu terapiju primjenjuje sustav upravljanja kvalitetom usluga onkološkog ljekarništva i preuzima odgovornost za bolesnike i osoblje u svim područjima antitumorske terapije. U ljekarni se bilježe i obrađuju svi medicinski i toksikološki podaci važni za citotoksičnu tvar (101, 102).

Smjernica se bavi i pitanjem otpada, dekontaminacije nakon nehotičnog ispuštanja, postupanja s izlučevinama koje mogu sadržavati značajne količine citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova i metabolita. Također, odnosi se i na pitanje istraživanja i razvoja pri čemu se, između ostaloga ističe, da se u onkologiji provodi po interdisciplinarnom modelu te da se treba pridržavati znanstvenih i etičkih pravila, kao i smjernicama za pojedina područja istraživanja (101, 102), a što zasigurno predmnijeva sigurno i odgovorno rukovanje kemikalijama radi očuvanja zdravlja i okoliša.

Značajni su pomaci načinjeni 2019. godine u području centralizirane pripreme citotoksične/antineoplastične terapije, a što je i javno objavljeno (103,

104). Tako se može pronaći informacija da su u Kliničko bolničkom centru Osijek i Kliničko bolničkom centru Zagreb uspostavljeni suvremeni laboratoriji za centralnu pripremu citotoksičnih lijekova koji koriste sustav gravimetrijske kontrole, a cijeli proces izrade se odvija u posebnim izolatorima, koji znače veću sigurnost za djelatnike zbog manje izloženosti citotoksičnom materijalu. Također, korištenjem navedene metode čuva se svaka kap citotoksičnog/antineoplastičnog lijeka, točno izračunava doza te čine uštede.

Uloga farmaceuta

Značajna je uloga farmaceuta u očuvanju kako vlastitog tako i zdravlja drugih ljudi kao i u očuvanju okoliša od učinka opasnih kemikalija, lijekova, pa tako i citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova, a koji ne samo da štetno djeluju na sve dijelove okoliša, pa tako i organizme, već neodvojivo i posljedično na ljude. U posljednjih 20-tak godina provedena su broja istraživanja o prisutnosti lijekova u okolišu, učinku opasnog otpada, kemijskog i farmaceutskog, kao i potrebi za njegovim odgovarajućim gospodarenjem kako bi se smanjili rizici za zdravlje i okoliš. Navedeno, između ostaloga, podrazumijeva odgovorno rukovanje kemikalijama u postupcima istraživanja, pripreme citotoksične/antineoplastične terapije te odlaganje otpada na siguran i odgovarajući način temeljem propisa te smjernica. Osim toga, potreba za cjeloživotnim učenjem, između ostaloga, u smislu stalne edukacije i informiranja kako na siguran način rukovati kemikalijom, lijekom, citotoksičnim/antineoplastičnim lijekom, a korištenjem odgovarajućih osobnih zaštitnih sredstava (npr. rukavice ne samo od odgovarajućeg materijala već i debljine zbog potpune zaštite i izbjegavanja stvaranja lažnog dojma zaštite; zaštitne naočale i dr.), korištenjem odgovarajućih odsisnih sustava, digestora (npr.: izvedenih i provjeravanih na propisan način, pa tako i kontroliranjem jesu li spojeni na obični dimnjak, imaju li propisno izvedenu i zasebnu cijev kao i imaju li dovoljnu usisno-odsisnu snagu, jer kao što je znanstveno poznato i dokazano nisu svi plinovi lakši od zraka da idu prema gore, već kao teži padaju dolje) te kako farmaceutike odgovarajuće zbrinjavati odnosno odlagati (npr.: prikupljati na odgovarajući način, znati što može u kanalizacijski odvod, a što ne, te riješiti zbrinjavanje putem ovlaštene tvrtke i dr.). O nekima od tih tema pisano je u Farmaceutskom glasniku davne 2007. godine (105) te održano predavanje 2016. godine u prostorijama Hrvatskog farmaceutskog društava (106).

Istraživanje putem osmišljenog upitnika, objavljeno 2015. godine i provedeno među zdravstvenim i nezdravstvenim radnicima u Kanadi na temu znanja, percepcije rizika i ponašanja u odnosu na antineoplastične lijekove (107), poka-

zalo je da ljekarnici, farmaceutske tehničari i medicinske sestre imaju u odnosu na druge djelatnike najviše znanja o rizicima, ali da još uvijek ima značajnog prostora za edukaciju o sigurnom rukovanju citotoksičnim/antineoplastičnim lijekovima te da iako je zaštitna oprema, poput rukavica, bila dostupna, nezadovoljavajući dio ih je u radu koristio (odgovor »u uvijek koristim« za ljekarnike je bio od oko 33–43 %, farmaceutske tehničare 25 %, medicinske sestre i skupinu liječnika oko 40 %).

Ljekarnici imaju važnu ulogu u poticanju ekološki odgovornog postupanja s kemikalijama i lijekovima kako u bolnicama (npr.: obično se preko bolničke ljekarne naručuju kemikalije i test paketi te naručuju lijekovi i tako opskrbljuju odjeli bolnice, centralizirana priprema citotoksične/antineoplastične terapije i dr.), tako i javnim ljekarnama (popularno nazvanim kvartovskim ljekarnama) putem informiranja i edukacije što učiniti s ostatnim lijekovima i lijekovima kojima je prošao rok valjanosti. Iako su prema »Pravilniku o gospodarenju medicinskim otpadom« (93) ljekarne dužne preuzimati stare lijekove i sličan farmaceutski otpad neovisno o podrijetlu, jedno istraživanje provedeno u Hrvatskoj (108) pokazalo je kako je prikupljena količina znatno ispod europskog prosjeka. Također, pokazale su se neke slabosti takvog sustava prikupljanja, primjerice, nedovoljno osigurana anonimnost i drugo, ali i pitanje znatnog povećavanja troškova za ljekarne. S obzirom na to, pitanje je gdje završavaju stari lijekovi (oni kojima je prošao rok valjanosti) kao i ostaci lijekova (npr.: valjani lijekovi, ali terapija nije konzumirana do kraja, po uputi liječnika, ili je bilo na raspolaganju pakiranje veće od potrebnog; pitanje adherencije pacijenata, ali i veličine pakiranja lijekova). Navedeno ukazuje na značaj farmaceuta u upravljanju farmaceutskim otpadom (109), ali i prostor za poboljšanje u smislu edukacije i boljeg reguliranja financijske odgovornosti kako bi se poboljšala suradljivost ne samo farmaceuta već i korisnika lijekova te znatno umanjila mogućnost da lijekovi završe u komunalnom otpadu ili u kanalizacijskom odvodu. Dakako, od značaja je i rješavanje problema lijekova u vodama koje primaju otpadne vode iz gradova (domaćinstva, bolnice, industrija, istraživanje i dr.) putem odgovarajućih sustava za njihovo uklanjanje, a u ovom radu je, između ostaloga, istaknut štetan, toksičan učinak citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova kao potentnih lijekova kao i njihovih metabolita i transformacijskih produkata u smislu profesionalne izloženosti i učinka na okoliš.

S druge strane suvremeni pristup farmaciji je tzv. »zelena farmacija« (110) te održiva farmacija kako u pogledu »zelene tehnologije« tako i u pogledu »zelenih otapala«, »zelenih lijekova« kao i odgovornog trošenja lijekova. Navedenim pristupom, između ostaloga, ističe se uporaba suvremenih tehnologija, manje

troše resursi, energija, manje opasnih kemikalija i potiče na korištenje kemikalija boljeg ekotoksikološkog profila kao i sintetiziran je novih ili preformuliran je već poznatih lijekova odnosno dizajn kojim bi lijekovi imali povoljniji ekotoksikološki profil uz predmnijevani terapijski.

Aktivni farmaceutski sastojci (API) prepoznati su kao zagađivači od posebnog značaja (engl. *contaminants of emerging concern*, CEC) jer se otkrivaju u okolišu u sve većoj količini, uglavnom u vodenom odjeljku, gdje mogu biti opasni za eko sustave i posljedično za čovjeka. Ogroman nedostatak eksperimentalnih podataka za velik broj krajnjih točaka toksičnosti zahtijeva alate sposobne brzo istaknuti potencijalno najopasnije i toksične lijekove, usredotočujući eksperimente na prioritetne spojeve. U *in silico* alatima, poput QSAR (kvantitativni odnosi strukture i aktivnosti) koji se temelje na strukturnim molekularnim deskriptorima, mogu se predvidjeti podaci koji nedostaju za krajnje točke toksičnosti potrebne za prioritiziranje postojećih ili čak još ne sintetiziranih tvari radi njihove potencijalne opasnosti. Isto tako mogu poslužiti u istraživanju ekotoksičnih učinaka lijekova koji su u kliničkoj praksi, bilo da se izlučuju nepromijenjeni ili u promijenjenom obliku kao metaboliti iz ljudskog organizma i otpuštaju u okoliš, a u zadnje vrijeme opažena je njihova povećana prisutnost u otpadnim vodama (111, 112)

Također, Međunarodna farmaceutska federacija (engl. *International Pharmaceutical Federation*, FIP) objavila je 2015. godine dokument, smjernice pod nazivom »Zelena farmacija u praksi: preuzimanje odgovornosti za učinak lijekova na okoliš« (113), čime je prepoznala ulogu farmaceuta u očuvanju okoliša.

Zaključak

Ovim je radom istaknuta značajna uloga farmaceuta kao dionika zdravstvene zaštite u očuvanju i zaštiti vlastitog, zdravlja drugih ljudi i bolesnika te okoliša kao i u održivom gospodarenju kemikalijama i lijekovima, pa tako i citotoksičnim/antineoplastičnim lijekovima koji su mutageni, karcinogeni i reproduktivno toksični. S obzirom da je biološka terapija u liječenju onkoloških bolesnika odnedavno uvedena u kliničku praksu, a njena je primjena svakim danom u porastu jer je znatno unaprijedila terapijske mogućnosti u ovom području, ipak još uvijek nema dovoljno rezultata istraživanja njenog utjecaja na okoliš, pa znanstvena i stručna zajednica danas nije u mogućnosti sagledati sve posljedice njezine primjene za zdravstvene profesionalce i okoliš. No, ima prostora za djelovanje u očuvanju javnog zdravlja i okoliša, pa se tako, primjerice, mogu istaknuti područja: racionalne i odgovorne upotrebe lijekova u terapiji;

edukacija korisnika lijekova; odgovorno rukovanje štetnim, opasnim kemikalijama; edukacija u dijelu korištenja odgovarajućih osobnih zaštitnih sredstava i uređaja/sredstva za rad na siguran način (digestori, zatvoreni sustavi i dr.); odgovorno i sigurno odlaganje, gospodarenja otpadom, kao i praćenje važećih propisa i trendova zelene farmacije s poticanjem na inovativnost i nove prostore istraživanja.

Sažetak

Citotoksični lijekovi (antineoplastični lijekovi) predstavljaju skupinu jako aktivnih lijekova koji se koriste u kemoterapiji malignih bolesti, a koji izazivaju brojne i ozbiljne nuspojave tijekom liječenja. S obzirom da se incidencija obolijevanja od tumora povećava, posebice u razvijenim zemljama, samim time povećava se i uporaba tih lijekova. Hrvatska spada u zemlje srednje pojavnosti, ali velike smrtnosti od raka te bilježi trend povećanja potrošnje ovih lijekova. Iako se citotoksični/antineoplastični lijekovi koriste u manjim dozama u usporedbi s drugim lijekovima, zbog neselektivnosti njihovog djelovanje mogu uzrokovati različita mutagena, genotoksična i reproduktivna oštećenja. Istraživanja su pokazala postojanje rizika razvoja bolesti zbog profesionalne izloženosti citotoksičnim/antineoplastičnim lijekovima te tijekom istraživanju, napose u uvjetima neodgovarajuće zaštite, ali i prisutnost citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova u raznim okolišnim sustavima pri čemu su koncentracije varirale i iznosile do $2,12 \times 10^{-4}$ mg/L u različitim tipovima vode. Toksičan učinak zabilježen je za vodene organizme, pa se nameće pitanje štetnog učinka na cijeli ekosustav, a u konačnici i na čovjeka. Glavni izvori citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova u okolišu potječu od zdravstvenih ustanova, bolnica, industrije, kućanstava, ali i istraživanja. Pacijent koji je u središtu skrbi zdravstvenih djelatnika i sam je nositelj odgovornosti za okoliš, budući da i on pridonosi otpadu koji u njemu završava, bilo putem izlučevina ili pak nepravilnim zbrinjavanjem takvog otpada. Farmaceuti su važni dionici zdravstvene zaštite koji mogu značajno pridonijeti poboljšanju ovoga problema jer temeljem svojeg obrazovanjem i djelatnosti koju obavljaju mogu sudjelovati u javnozdravstvenim kampanjama, mijenjanju svjesnosti stanovništva, u edukaciji opće populacije i načinu njihovog odnosa prema problemu u svakom od navedenih izvora citotoksičnih/antineoplastičnih lijekova u okolišu. Također, mogu poticati zelenu i održivu farmaciju, inovativnost te primjenu *in silico* metoda, a sve zajedno u cilju kako bi se očuvalo zdravlje i okoliš.

9-10
2020

Cytotoxic drugs – responsible and safe work – health and the environment protection – the role of pharmacists

I. Žuntar, M. Jadrijević-Mladar Takač, I. Galić

Abstract Cytotoxic drugs (antineoplastic drugs) are highly active drugs used in the chemotherapy of malignant diseases that cause numerous and serious side effects during treatment. As the incidence of tumor disease increases, the use of these drugs increases, especially in developed countries. Croatia belongs to the countries with a medium incidence, but high mortality from cancer, and it records a trend of increasing consumption of these drugs. Although cytotoxic/antineoplastic drugs are used at lower doses compared to other drugs, due to their nonselective action, they can cause various mutagenic, genotoxic and reproductive damages. Studies have shown a risk of diseases developing due to occupational exposure to cytotoxic/antineoplastic drugs and during the research, especially under conditions of inadequate protection, but also with the presence of cytotoxic drugs in various environmental systems, with concentrations varying up to 2.12×10^{-4} mg/L in different types of water. The toxic effect has been reported for aquatic organisms, and the question of the harmful effect on the entire ecosystem and ultimately on humans is being raised. The major sources of cytotoxic/antineoplastic drugs in the environment come from healthcare institutions, hospitals, industry, household, but also research. The patient who is the center of health professionals' care is also the holder of environmental responsibility since he/she contributes to the waste that ends up in the environment, either through excretion or through the improper disposal of such waste. Pharmacists are important health care stakeholders who can make a significant contribution in improving this problem because, based on their education and activities, they can participate in public health campaigns, change the public's awareness, educate the general population and the way they relate to the problem in each of these environmental cytotoxic/antineoplastic drugs sources. They can also foster green and sustainable pharmacy, innovation and the application of *in silico* methods, all together to preserve health and the environment.

1. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report, Cancer research for cancer prevention. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW (ur.). Lyon, France, 2020.
2. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12:931–947.
3. OECD. Stat. Pharmaceutical market. https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC, datum pristupa: 21.3.2020.
4. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>, datum pristupa: 30.3.2020.
5. Kopjar N, Želježić D, Kašuba V, Rozgaj R. Antineoplastični lijekovi kao čimbenik rizika u radnom okolišu: mehanizmi djelovanja na razini stanice i pregled metoda za otkrivanje njihovih genotoksičnih učinaka. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010; 61:121–146.
6. Aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, Küster A. Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem.* 2016; 35:823–835.
7. Ivešić M, Krivohlavek A, Žuntar I, Tolić S, Šikić S, Musić V, Pavlić I, Bursik A, Galić N. Monitoring of selected pharmaceuticals in surface waters of Croatia. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24: 23389–23400.
8. Mater N, Geret F, Castillo L, Faucet-Marquis V, Albari C, Pfohl-Leszkowicz A. *In vitro* tests aiding ecological risk assessment of ciprofloxacin, tamoxifen and cyclophosphamide in range of concentrations released in hospital wastewater and surface water. *Environ Int.* 2014; 63:191–200.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu. Stevanović R, Capak K, Beljak T (ur.). Zagreb, 2019. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf, datum pristupa: 9.4.2020.
10. Roganović J. Kemoterapija: moderni lijekovi pobjeđuju rak. *Narodni zdravstveni list* 2004; 46:532–533.
11. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
12. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj, 2020. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske, Zagreb, 2020.
13. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2011., 935–962.
14. Radić M, Belac-Lovasić I, Redžović A, Pavlović S, Dobrila-Dintinjana R. Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma. *Med Flum.* 2015; 51:332–339.
15. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Arhiva liste lijekova. Osnovna lista lijekova (.xlsx) – u primjeni od 15.06.2020. <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/>, datum pristupa: 25.8.2020.

16. Pavlica Vesna. Rukovanje antineoplastičnim lijekovima. *Medicus* 2001;10:257–259.
17. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). Part A, v. 100: Pharmaceuticals: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon, France, 2012. [file:///C:/Users/Irena/Downloads/mono100A%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Irena/Downloads/mono100A%20(2).pdf), datum pristupa: 9.4.2020.
18. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). Pharmaceutical drugs, v. 50: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 1990. <http://publications.iarc.fr/68>, datum pristupa: 9.4.2020.
19. Aurer I. Učinci sustavne kemoterapije. U: Potporno I palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Šamija M, Nemet D (ur.). Medicinska naklada, Zagreb, 2010., 17–34.
20. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu. http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjescje-o-nuspojavama_2017.pdf, datum pristupa: 8.4.2020.
21. Viegas S, Ladeira C, Costa-Veiga A, Perelman J, Gajski G. Forgotten public health impacts of cancer – an overview. *Arh Hig Toksikol.* 2017; 68:287–297
22. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, Eickmann U. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies – the MEWIP project. *Ann Occup Hyg.* 2013; 57:444–455.
23. Friese CR, McArdle C, Zhao T, Sun D, Spasojevic I, Polovich M, McCullagh M. Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting: A pilot study. *Cancer Nurs.* 2015; 38:111–117.
24. Office of Industrial Relations, Workplace Health and Safety Queensland. Guide for handling cytotoxic drugs and related waste. Queensland, 2018. https://www.worksafe.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/88710/guide-handling-cytotoxic-drugs-related-waste.pdf, datum pristupa: 8.4.2020.
25. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health And Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. NIOSH, 2016. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2016161%209.4.2020>, datum pristupa: 8.4.2020.
26. Kusnetz E, Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. *Am J Ind Med.* 2003; 44:107–109.
27. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50:455–462.
28. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* 1994; 20:22–26.
29. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents: Self-Reported Miscarriages and Stillbirths Among Nurses and Pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999; 41:632–638.

30. 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; 39:574–580.
31. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kašuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V, Želježić D. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health.* 2009; 212:414–431.
32. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:e1-e8.
33. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winterhereik H, Lynge E. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* 1992; 49:855–861.
34. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Centers for Disease Control and Prevention. Hazardous Drug Exposures in Healthcare, Effects of Occupational Exposure. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/effects.html>, 9.4.2020.
35. Balcarová O, Zavázal V, Seberová E, Kuklová D and Halik J. The risk of work with cytostatics and immunomodulation compounds. *Pracov Lék.* 1993; 45:195–201.
36. Heath E, Filipič M, Kosjek T, Isidori M. Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment. *Environ Sci Pollut Res.* 2016; 23:14687–14691.
37. Jureczkoa M, Joanna Kalkaa J. Cytostatic pharmaceuticals as water contaminants. *Eur J Pharmacol.* 2020; 866:172816.
38. Wormington AM, de María M, Kurita HG, Bisesi JH, Denslow ND, Martyniuk CJ. Antineoplastic Agents: Environmental Prevalence and Adverse Outcomes in Aquatic Organisms. *Environ Toxicol Chem.* 2020; doi: 10.1002/etc.4687.
39. Mahnik SN, Rizovski B, Fuerhacker M, Mader RM. Determination of 5-fluorouracil in hospital effluents. *Anal Bioanal Chem.* 2004; 380:31–35.
40. Mahnik SN, Rizovski B, Fuerhacker M, Mader RM. Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluents. *Chemosphere.* 2006; 65:1419–1425.
41. Lenz K, Mahnik SN, Weissenbacher N, Mader RM, Krenn P, Hann S, Koellensperger G, Uhl M, Knasmüller S, Ferk F, Bursch W, Fuerhacker M. Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater. *Water Sci Technol.* 2007; 56:141–149.
42. Mahnik S, Lenz K, Weissenbacher N, Mader R, Fuerhacker M. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bioreactor system. *Chemosphere.* 2007; 6:30–37.
43. Catastini C, Mullot J, Boukari S, Mazellier P, Levi Y, Cervantes P, Ormsby J. Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers (Assessment of antineoplastic drugs in effluents of two hospitals.) *Eur J Water Qual.* 2008; 39:171–180.

44. Coetsier CM, Spinelli S, Lin L, Roig B, Touraud E. Discharge of pharmaceutical products (PPs) through a conventional biological sewage treatment plant: MECs vs PECs? *Environ Int.* 2009; 35:787–792.
45. Ferrando-Climent, L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Development of a UPLC-MS/MS method for the determination of ten anticancer drugs in hospital and urban wastewaters, and its application for the screening of human metabolites assisted by information-dependent acquisition tool (IDA) in sewage samples. *Anal Bioanal Chem.* 2013; 405:5937–5952.
46. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet.* 2000; 355:1789–1790.
47. Houtman CJ, ten Broek R, de Jong K, Pieterse B, Kroesbergen J. A multicomponent snap shot of pharmaceuticals and pesticides in the river Meuse basin. *Environ Toxicol Chem.* 2013; 32:2449–2459.
48. Thomas KV, Dye C, Schlabach M, Langford KH Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *J Environ Monit.* 2007; 9:1410–1418.
49. Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Schecker J. Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by twostep solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 1996; 726:179–184.
50. Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M. Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Res.* 1997; 31:2705–2710.
51. Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 1998; 32:3245–3260.
52. Moldovan Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere.* 2006; 64:1808–1817.
53. Kosjek T, Perko S, Žigon D, Heath E. Fluorouracil in the environment: analysis, occurrence, degradation and transformation. *J Chromatogr A.* 2013; 1290:62–72.
54. Česen M, Kosjek T, Laimou-Geraniou M, Kompare B, Širok B, Lambropoulou D, Heath E. Occurrence of cyclophosphamide and ifosfamide in aqueous environment and their removal by biological and abiotic wastewater treatment processes. *Sci Total Environ.* 2015; 527:465–473.
55. Isidori M, Lavorgna M, Russo C, Kundi M, Žegura B, Novak M, Filipič M, Mišik M, Knasmueller S, de Alda MI, Barceló D, Žonja B, Žonja B, Česen M, Ščančar J, Kosjek T, Heath E. Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain. *Environmental Pollut.* 2016; 219:275–287.
56. Valcárcel Y, Alonso SG, Rodríguez-Gil JL, Gil A, Catalá M. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere.* 2011; 84:1336–1348.
57. Martín J, Camacho-Muñoz D, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance

- liquid chromatography–triple-quadrupole mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2011; 34:3166–3177.
58. Gómez-Canela C, Cortés-Francisco N, Oliva X, Pujol C, Ventura F, Lacorte S, Caixach J. Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis–liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry. *Environ Sci Pollut Res.* 2012; 19:3210–3218.
 59. Negreira N, de Alda ML, Barceló D. On-line solid phase extraction–liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. *J Chromatogr A.* 2013; 1280:64–74.
 60. López-Serna R, Jurado A, Vázquez-Suñé E, Carrera J, Petrović M, Barceló D. Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environ Pollut.* 2013; 174:305–315.
 61. Negreira N, de Alda ML, Barceló D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. *Sci Total Environ.* 2014; 497:68–77.
 62. Gómez-Canela C, Ventura F, Caixach J, Lacorte S. Occurrence of cytostatic compounds in hospital effluents and wastewaters, determined by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2014; 406:3801–3814.
 63. Ferrando-Climent L, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ pollut.* 2014; 193:216–223.
 64. Franquet-Griell H, Pueyo V, Silva J, Orera VM, Lacorte S. Development of a macroporous ceramic passive sampler for the monitoring of cytostatic drugs in water. *Chemosphere.* 2017; 182:681–690.
 65. Franquet-Griell H, Cornadó D, Caixach J, Ventura F, Lacorte S. Determination of cytostatic drugs in Besòs River (NE Spain) and comparison with predicted environmental concentrations. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24:6492–6503.
 66. Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Müller MD. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environ Sci Technol* 2006; 40:7242–7250.
 67. Kovalova L, Mc Ardell CS, Hollender J. (2009). Challenge of high polarity and low concentrations in analysis of cytostatics and metabolites in wastewater by hydrophilic interaction chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2009; 1216:1100–1108.
 68. Balcerzak W, Rezka P. Occurrence of anti-cancer drugs in the aquatic environment and efficiency of their removal-the selected issues. *Czasopismo Techniczne.* 2014; 1:11–18.
 69. Aherne GW, Hardcastle A, Nield AH. Cytotoxic drugs and the aquatic environment: estimation of bleomycin in river and water samples. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42:741–742.

70. Ashton D, Hilton M, Thomas KV. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci Total Environ.* 2004; 333:167–184.
71. Thomas KV, Hilton MJ. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar Pollut Bull.* 2004; 49:436–444.
72. Roberts PH, Thomas KV. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci Total Environ.* 2006; 356:143–153.
73. Vyas N, Turner A, Sewell G. Platinum-based anticancer drugs in waste waters of a major UK hospital and predicted concentrations in recipient surface waters. *Sci Total Environ.* 2014; 493:324–329.
74. Galić I. Citostatici – odgovoran i siguran rad – očuvano zdravlje i okoliš. Diplomski rad obranjen 23.9.2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (mentor: Žuntar I.).
75. Brezovšek P, Eleršek T, Filipič M. Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. *Water Res.* 2014; 52:168–177.
76. Eleršek T, Milavec S, Korošec M, Brezovšek P, Negreira N, Zonja B, de Alda ML, Barceló D, Heath E, Ščančar J, Filipič M. Toxicity of the mixture of selected antineoplastic drugs against aquatic primary producers. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23:14780–14790.
77. Novak M, Žegura B, Modic B, Heath E, Filipič M. Cytotoxicity and genotoxicity of anticancer drug residues and their mixtures in experimental model with zebrafish liver cells. *Sci Total Environ.* 2017; 601-602:293–300.
78. Kovács R, Csenki Z, Bakos K, Urbányi B, Horváth Á, Garaj- Vrhovac V, Gajski G, Gerić M, Negreira N, López de Alda M, Barceló D, Heath E, Kosjek T, Žegura B, Novak M, Zajc I, Baebler Š, Rotter A, Ramšak Ž, Filipič M. Assessment of toxicity and genotoxicity of low doses of 5-fluorouracil in zebrafish (*Danio rerio*) two-generation study. *Water Res.* 2015; 77:201–212.
79. Hok L, Ulm L, Tandarić T, Krivohlavek A, Šakić D, Vrček V. Chlorination of 5-fluorouracil: Reaction mechanism and ecotoxicity assessment of chlorinated products. *Chemosphere.* 2018; 207:612–619.
80. Pieczyńska A, Fiszka Borzyszkowska A, Ofiarska A, Siedlecka EM. Removal of cytostatic drugs by AOPs: A review of applied processes in the context of green technology, *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2017; 47:1282–1335.
81. Provedbena Odluka komisije (EU) 2018/840 od 5. lipnja 2018. o utvrđivanju popisa praćenja za tvari za koje je potrebno praćenje diljem Unije u području vodne politike u skladu s Direktivom 2008/105/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i stavljanju izvan snage Provedbene odluke Komisije (EU) 2015/495. *Off J Eur Union.* 2018; L141:9-12. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840&from=EN>, datum pristupa: 31.3.2020.
82. Kiralj R, Pongrac M, Puharić Z, Žulec M, Grabovac D. Primjena citostatika – učinkovitost i štetnost. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo.* 2017; 13:96–105.

83. Zakonu o kemikalijama (NN 18/13, 115/18, 37/20)
84. Uredba (EZ) br. 1272/2008 (Uredba CLP), <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/hr/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1272>, datum pristupa: 31.3.2020.
85. Zakon o zaštiti na radu (NN 71/14, 118/14, 154/14, 94/18, 96/18)
86. Pravilnik o zaštiti radnika od izloženosti opasnim kemikalijama na radu, graničnim vrijednostima izloženosti i biološkim graničnim vrijednostima (NN 91/18)
87. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenima i/ili mutagenima (NN 91/15)
88. Uredba 2001/83/EZ o lijekovima za humanu primjenu, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=EN>, datum pristupa: 31.3.2020.
89. Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Služba za toksikologiju. <https://www.hzt.hr>, datum pristupa: 31.3.2020.
90. Sigma-Aldrich, Merck grupa, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/AdvancedSearchPage.do>, datum pristupa: 31.3.2020.
91. Cayman, <https://www.caymanchem.com/>, datum pristupa: 31.3.2020.
92. Zakonom o održivom gospodarenju otpadom (NN 94/13, 73/17, 14/19, 98/19)
93. Pravilnikom o gospodarenju medicinskim otpadom (NN 50/15, 56/19)
94. Kopjar N, Pavlica V. Rukovanje pripravcima citotoksičnih lijekova u medicinskim ustanovama u Republici Hrvatskoj – genotoksični učinci i rizici profesionalne izloženosti. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog kongresa farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Zorc B. (ur.). Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2005. <https://www.bib.irb.hr/204820>, datum pristupa: 31.3.2020.
95. Pavlica V. Procjena rizika u profesionalnoj izloženosti citotoksičnim lijekovima. Doktorska disertacija, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2007. <https://www.bib.irb.hr/335885>, datum pristupa: 1.4.2020.
96. Ptičar Canjuga M. Centralizirana priprema citotoksične terapije. Farm Glas. 2009; 65:641–643.
97. Pałaszewska-Tkacz A, Czerczak S, Konieczko K, Kupczewska-Dobecka M. Cytostatics as hazardous chemicals in healthcare workers' environment. Int J Occup Med Environ Health. 2019; 32:141–159.
98. Grdinić V. Farmaceutska toksikologija: prijedlog programa specijalističkog usavršavanja za ljekarnike. U: Bilten Hrvatske ljekarničke komore 2010; 3:161–168.
99. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. PLoS One. 2018; 13:e0197172.
100. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007; 13:1–81.
101. ESOP. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, QuapoS 6, 2018, <https://esop.li/?s=QUAPOS>, datum pristupa: 12.4.2020.

102. ESOP. Standard Kvalitete Ljekarničkih Usluga u Onkologiji, QuapoS 5, <https://pdfslide.net/documents/quality-standard-for-the-oncology-pharmacy-service.html>, pristupljeno 12.4.2020.
103. KBC Zagreb. <https://www.kbc-zagreb.hr/novosti/veliki-iskorak-u-pripremi-citostatika-za-onkoloske-bolesnike-u-kbc-u-zagreb/>, datum pristupa: 12.4.2020.
104. Eberhard NZ. KBC Osijek, Jedini u Hrvatskoj ima laboratorij u kojem se čuva svaka kap skupih citostatika. Glas Slavonije, novosti. <http://www.glas-slavonije.hr/vijest.aspx?id=392424>, datum pristupa: 12.4.2020.
105. Žuntar I, Slišković I, Plavšić F. Analiza gospodarenja kemikalijama u ljekarnama u Hrvatskoj. Farm Glas. 2007; 63:723–750.
106. Žuntar I. Biocidi u ljekarnama – uvod u toksikologiju. Predavanje u Hrvatskom farmaceutskom društvu, 29.9.2016., <https://www.bib.irb.hr/980001>, datum pristupa: 12.4.2020.
107. Hon CY, Teschke K, Shen H. Health Care Workers' Knowledge, Perceptions, and Behaviors Regarding Antineoplastic Drugs: Survey From British Columbia, Canada. J Occup Environ Hyg. 2015; 12: 669–677.
108. Jonjić D, Vitale K. Issues around household pharmaceutical waste disposal through community pharmacies in Croatia. Int J Clin Pharm. 2014; 36:556–563.
109. Judith A. Singleton, Lisa M. Nissen, Nick Barter, Malcolm McIntosh. The Global Public Health Issue of Pharmaceutical Waste: What Role for Pharmacists? J Glob Responsib. 2014; 5:126–137.
110. Toma A, Crişan O. Green Pharmacy – A Narrative Review. Clujul Medical. 2018; 91:391–398.
111. Jadrijević-Mladar Takač M, Casimiro Magina JD, Takač T. Evaluation of Entactogens of Phenylethylamine Type and their Metabolites Relevant to Ecotoxicity – a QSAR Study. Acta Pharm. 2019; 69:563–584.
112. Sangion A, Gramatica P. Hazard of pharmaceuticals for aquatic environment: Prioritization by structural approaches and prediction of ecotoxicity. Environ Internat. 2016; 69:131–143.
113. International Pharmaceutical Federation (FIP). Green pharmacy practice: Taking responsibility for the environmental impact of medicines 2015. <https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/publications/2015-12-Green-Pharmacy-Practice.pdf>, datum pristupa: 14.4.2020.

Primitljeno 22. travnja 2020.