

APPLICATION OF THE ANTINEOPLASTIC DRUGS IN GENERAL COUNTY HOSPITAL POZEGA

PRIMJENA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA U OPĆOJ ŽUPANIJSKOJ BOLNICI POŽEGA

KOPECKI, Visnja & ZELIC, Renata

Abstract: *The number of applications of antineoplastic drugs in General county hospital Požega in last ten years is in constant and significant increase. Due to toxicity of those drugs for personnel handling them and desire to ensure the quality of those compounds centralised preparation of antineoplastic drugs was brought in. Working room has been ensured and personnel was educated. Preparation procedure, personnel protection and waste disposal were defined.*

Key words: *antineoplastic drugs, expenditure, toxicity, personnel protection*

Sažetak: *U posljednjih deset godina broj aplikacija antineoplastičnih lijekova u Općoj županijskoj bolnici Požega je u stalnom i značajnom porastu. Zbog toksičnosti tih lijekova za osoblje koje rukuje njima i želje da se osigura kvaliteta tih pripravaka, uvedena je centralizirana priprava antineoplastičnih lijekova. Osiguran je prostor, educirano je osoblje koje će raditi, određeni su postupci priprave i zaštite osoblja te postupci zbrinjavanja citotoksičnog otpada.*

Ključne riječi: *antineoplastični lijekovi, potrošnja, toksičnost, zaštita osoblja*

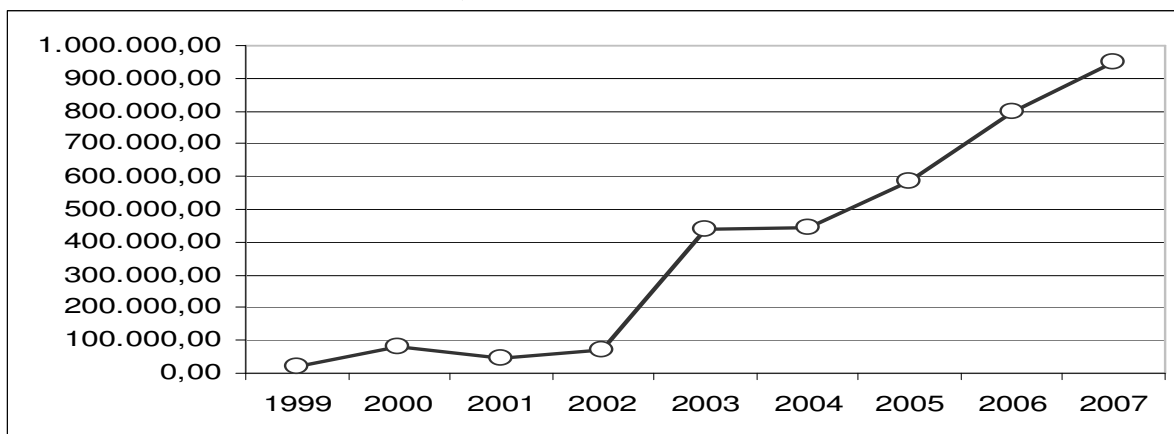


Authors' data: Višnja **Kopecki**, mr.pharm. Opća županijska bolnica Požega, Požega, visnja.kopecki@pozeska-bolnica.hr; Renata **Zelić**, mr.pharm., Opća županijska bolnica Požega, Požega

1. Potrošnja antineoplastičnih lijekova

Iz podataka o potrošnji antineoplastičnih lijekova u Općoj županijskoj bolnici Požega dobivenih iz bolničke ljekarne vidljivo je da je u posljednjih nekoliko godina došlo do značajnog porasta vrijednosti sredstava potrošenih za terapiju (izraženih u kunama) kao i porast broja vrsta antineoplastičnih lijekova koji se koriste u terapiji zloćudnih bolesti.

Do 2003. godine potrošnja tih lijekova se kretala u prosjeku oko 50 000 kuna godišnje. Korišteni su samo citostatici koji su bili propisani pacijentima na klinikama gdje su bili obrađeni i otpušteni kući s preporukom da im se terapija nastavi u lokalnoj bolnici. Uglavnom su se koristili ciklofosamid, fluorouracil, metotreksat, doksorubicin i cisplatina. Značajan porast potrošnje dogodio se 2003. godine od kada u Opću županijsku bolnicu Požega jednom tjedno dolazi onkolog iz Kliničke bolnice Osijek. Broj onkoloških pacijenata koji se liječe u našoj bolnici se znatno povećao. Uvode se novi citostatici koji se do tada nisu koristili kao što su ifosfamid, irinotekan, epirubicin, paklitaksel, gemcitabin i drugi. To su znatno skuplji lijekovi nego do tada korišteni citostatici što je rezultiralo porastom potrošnje na prosječno 450 000 kuna. Do novog porasta potrošnje, koji od 2005. godine pokazuje gotovo linearan rast, dolazi zbog uvođenja novih citostatika kao što su monoklonalna antitijela koja su vrlo učinkovita, ali i vrlo skupa, kao i činjenice da je HZZO dopustio primjenu tih lijekova u općim bolnicama ako su pacijenti obrađeni od strane onkologa. Dodatni razlog povećanju potrošnje je osnivanje Fonda za posebno skupe lijekove 2007. godine iz kojeg se financira znatan dio onkološke terapije (paklitaksel, gemcitabin, trastuzumab, irinotekan, imatinib).



Slika 1. Potrošnja citostatika u općoj županijskoj bolnici (izraženo u kunama)

2. Zašto centralizirana priprava antineoplastičnih lijekova?

Porast broja onkoloških pacijenata kao i značajan porast vrste i količine različitih citostatika nisu rezultirali samo povećanjem troškova. Dodatni problem koji se javlja kod primjene onkološke terapije je organizacijski. Budući da bolnica još uvijek nema onkološki odjel, pacijenti svoju onkološku terapiju primaju na raznim odjelima. Pravilo je da se ti pacijenti smještaju na odjel prema mjestu gdje se nalazi karcinom. Tako pacijentice s ginekološkim karcinomom primaju svoju terapiju na odjelu

ginekologije, pacijenti s karcinomom pluća na odjelu pulmologije i tako dalje. To rezultira time da se onkološka terapija daje na vrlo velikom broju odjela u bolnici. Osoblje na tim odjelima nije educirano za pripremu i primjenu takve terapije.

Antineoplastični lijekovi su lijekovi vrlo uske terapijske širine i velike toksičnosti. Njihova toksičnost se ne izražava samo kroz vrlo teške nuspojave koje pacijenti podnose, već i kao opasnost za osoblje koje priprema i primjenjuje onkološku terapiju. Oni su mutageni, teratogeni, kancerogeni i, naravno, citotoksični. Osoblje koje rukuje tim lijekovima izloženo je svakodnevnom kontaktu s citostaticima te se kod njih može govoriti o kumulativnoj toksičnosti. Još se krajem pedesetih godina prošlog stoljeća uočilo toksično djelovanje citotoksičnih lijekova na osoblje. U nekoliko studija je dokazano, kako akutna toksičnost – izazvana direktnim kontaktom kao crvenilo, edem i opstrukcija dišnih putova, tako i dugoročna toksičnost kao što su povećani broj spontanih pobačaja, kongenitalnih malformacija potomstva i rak kod osoblja koje je radilo s citotoksičnim lijekovima.

U Sjedinjenim Američkim državama i zapadnoj Europi se već sedamdesetih godina uvode mjere zaštite za osoblje. U početku su to bile samo obavezne rukavice i maska. Danas postoje standardi i preporuke na europskoj razini koji traže da se priprema citostatika vrši u sterilnim zatvorenim prostorima (izolatori ili vertikalni laminarni protočni sustavi) uz obavezno korištenje zaštitne opreme (rukavice, maska, zaštitna odjeća). Da bi se osigurala primjena tih standarda, kompletna priprema se vrši centralizirano u bolničkoj ljekarni.

Dodatni problem s antineoplastičnim lijekovima je njihova stabilnost. Novi lijekovi kao što su monoklonalna antitijela su vrlo velike molekule koje su vrlo nestabilne i podložne stvaranju agregata čime se njihova antineoplastična aktivnost drastično smanjuje. Zbog toga se kod njihove pripreme moraju poštovati stroga pravila postupanja koja je puno lakše osigurati u centraliziranoj pripravi sa standardiziranim postupcima.

Suočeni sa svim navedenim činjenicama, Uprava Opće županijske bolnice Požega je početkom 2006. godine zaključila da bi centralizirana priprema antineoplastičnih lijekova u bolničkoj ljekarni bilo najbolje rješenje za bolnicu.

3. Uvođenje centralizirane pripreme antineoplastičnih lijekova

Budući da niti jedna bolnica u Hrvatskoj nije imala centraliziranu pripremu citotoksičnih lijekova u bolničkoj ljekarni trebalo je prionuti na pionirski rad. Osim Naredbe o načinu rukovanja lijekovima koji sadržavaju citotoksične supstancije u okviru Zakona o zdravstvenoj zaštiti (N.N., broj 30/91), u Hrvatskoj ne postoji pravilnik o postupanju s citotoksičnim lijekovima tako da samo se u potpunosti morali osloniti na stranu literaturu.

3.1 Prostor

Prostor u kojemu se odvija centralizirana priprema treba se sastojati od minimalno dvije prostorije. To je prostorija za izradu pripravaka u kojoj se nalazi laminarni kabinet od minimalno 10m² i predprostor u kojem se vrši priprema za izradu i distribucija gotovih pripravaka. Da bismo to osigurali pregrađen je postojeći hodnik

pored ljekarne. Prostor za izradu je oblijepljen pločicama do stropa, stavljen je čvrsti strop, prozori su zabrtvljeni tako da se ne mogu otvarati, a između te dvije prostorije je postavljen prozor s kliznim vratima.

3.2 Oprema

Najvažniji dio opreme je laminarni kabinet s vertikalnim protokom zraka koji ima trostruke filtre za filtriranje zraka i odvod koji izvodi zrak izvan prostorije. Taj odvod mora osigurati odvođenje toga zraka iznad krova bolnice. Čisti sterilni zrak se kroz HEPA filtre vertikalno upuhuje na radnu površinu, a kroz otvore koji se nalaze na rubovima radne površine se usisava i propušta kroz filtre koji se nalaze ispod radne površine. Time se osigurava da čestice koje nastaju pri pripravi (i moguća kontaminacija) ne mogu izaći izvan kabineta. Od ostale opreme nabavljeni su još hladnjak za čuvanje citotoksičnih lijekova koji moraju biti na temperaturi od 2-8°C, aparat za zavarivanje folija i nekoliko radnih stolova i polica. Sve površine moraju biti od lako perivog materijala.

3.3 Osoblje

Osoblje koje radi na izradi citotoksičnih pripravaka su jedna medicinska sestra i dvije farmaceutske tehničarke. Oni moraju biti pravilno educirani za taj posao. Farmaceut koji vodi centralnu pripravu je prošao edukaciju u Klinici za tumore u Zagrebu, edukaciju na ESOP Masterclass u Kopenhagenu, međunarodni tečaj o aseptičkoj pripravi lijekova i redovito se educira putem literature i interneta o novostima iz tog područja. Medicinska sestra i farmaceutske tehničarke su prošle obuku u Klinici za tumore u Zagrebu. Osoba koja radi na čišćenju i zbrinjavanju otpada je educirana kako to treba raditi.

3.4 Zaštita osoblja

Prije nego što su počeli s radom svo osoblje koje je uključeno u direktnu izradu pripravaka je prošlo obradu u ambulanti medicine rada koja uključuje test „izmjene sestrinskih kromatida“ kojim se utvrđuju eventualna DNK oštećenja. Pregledi se ponavljaju svake godine. Za osobnu zaštitu pri izradi citotoksičnih pripravaka koriste sterilne višekratne mantile, kape, maske, naočale, navlake za obuću, sterilna narukavlja i sterilne rukavice. Osoba koja radi u laminarnom kabinetu koristi dvostruke rukavice. Također se koristi pribor koji maksimalno smanjuje mogućnost kontaminacije kao što su brizgalice s Luer-Lock nastavkom, razni konektori za bezigleni transfer otopina i slično. Također se zbog zaštite osoblja koje aplicira lijekove sistemi za infuziju prilikom izrade pripravka u ljekarni ispunjavaju čistom infuzijskom otopinom, tako da prilikom spajanja na i.v. kanilu ne dođu u kontakt s citostatikom.

3.5 Postupci priprave

Svaki postupak koji se koristi u pripravi citotoksičnog pripravka je opisan i treba ga se točno slijediti. Da bi se moglo početi s pripravom liječnik (onkolog) treba na propisanom obrascu za svakog pacijenta koji treba primiti antineoplastičnu terapiju napisati koje lijekove taj pacijent treba primiti, u kojoj dozi, na koji način i koliko

dugo. Farmaceut kontrolira propisanu terapiju i priprema sve potrebne bočice lijekova, infuzijske otopine i pribor koji se koristi. Sve to se unosi u prostor za izradu pripravaka, a osoblje (uvijek su dvije osobe: jedna radi u laminarnom kabinetu, a druga asistira) se presvlači i ulazi u prostor za pripremu. Sama izrada mora se raditi aseptičkim postupkom. Gotov pripravak se stavlja u foliju koja se zavari. Na svakom pripravku se nalazi signatura na kojoj piše odjel, ime i prezime pacijenta, matični broj pacijenta, doza citostatika, u čemu je lijek pripremljen, datum izrade i rok valjanosti izrađenog pripravka. Gotovi pripravci se u posebnim kontejnerima odnose na odjel. Za svaki citostatik postoji detaljan protokol pripreme koji je uvijek dostupan.

3.6 Čišćenje i odlaganje otpada

Sav otpad koji je bio u direktnom kontaktu s citostoksičnim lijekom (bočice, brizgalice, konektori) se skuplja odvojeno od ostalog otpada, stavlja se u posebne kontejnere za citotoksični otpad i zbrinjava spaljivanjem na 1000°C.

Čišćenje laminarnog kabineta se vrši svakodnevno nakon završetka rada. Jednom tjedno se radi veliko čišćenje kabineta i prostorije za pripremu. Način čišćenja je propisan i osoblje je dužno pridržavati se tog propisa. Kod izmjene filtera na laminarnom kabinetu moraju se koristiti dodatne mjere zaštite koje su također propisane.

4. Zaključak

Zbog višestrukog povećanja broja pacijenata koji u Općoj županijskoj bolnici Požega primaju antineoplastičnu terapiju priprema tih lijekova je centralizirana u bolničkoj ljekarni. Time se osiguralo da lijekovi budu pravilno pripremljeni u aseptičkim uvjetima. Ujedno se osoblju koje rukuje navedenim lijekovima pruža maksimalna zaštita od izloženosti mogućoj kontaminaciji s citotoksičnim lijekovima.

5. Literatura

Astier, A. (2007). The stability of anticancer drugs. *European Journal of Oncology Pharmacy*, Vol. 1, No. 1 (21-22), ISSN EJOP: 1783-3914

Baumann, L. (2003). Ventilation and Air Conditioning Systems. U: *Quality Standard for Pharmacy Oncology Service* (48-54), Institute for Applied Healthcare Science (IFAHSe.V.)

Hartvig, P. & Honore, E. (2007). Adverse health effects in personnel handling cytotoxic drugs. *European Journal of Oncology Pharmacy*, Vol. 1, No. 2 (26-28), ISSN EJOP: 1783-3914

Pavlica, V. (2001). Rukovanje antineoplastičnim lijekovima. *Medicus*, Vol. 10, No.2, (257-259), ISSN 1330-013X

Predel, B. (2003). Technical Equipment for the Preparation of cytostatics, U: *Quality Standard for Pharmacy Oncology Service* (87-98), Institute for Applied Healthcare Science (IFAHSe.V.)

Sewell, G. & Roberts, S. (2007). Safe handling of cytotoxics. *Hospital Pharmacy Europe*, July/August (17-19)