

УДК (616-006.615.28):614.2

# ОЦІНКА ВИРОБНИЧОЇ КАНЦЕРОГЕННОЇ НЕБЕЗПЕКИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ПІД ЧАС РОБОТИ З ПРОТИПУХЛИННИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

**Шевченко В. І.**

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

*Вступ.* Протягом останніх 30 років лікування багатьох онкологічних захворювань базується на протираковій хіміотерапії. Зростання кількості пацієнтів, які потребують хіміотерапії, використання на сучасному етапі високодозової хіміотерапії з поєднанням кількох препаратів, широке застосування для лікування неракових захворювань, призводить до збільшення негативних впливів на здоров'я медичних працівників, з формуванням високого ризику виникнення виробничо зумовленої онкологічної патології.

*Мета дослідження.* Оцінити виробничу канцерогенну небезпеку для медичних працівників під час використання протипухлинних лікарських засобів.

*Матеріали та методи дослідження.* Проводили поглиблений аналіз анатомо-терапевтично-хімічної класифікації лікарських засобів (АТХ) для виявлення лікарських засобів з канцерогенним потенціалом. Визначали промислове виробництво та використання лікарських засобів з канцерогенним потенціалом у сучасній клінічній практиці в світі та в Україні. Проводили оцінку експонування працівників галузі охорони здоров'я та фармацевтичної промисловості зазначеними лікарськими засобами та їхніх наслідків для здоров'я.

*Результати.* Встановлено, що значна кількість працівників закладів охорони здоров'я (7,2 тис. осіб на один рік) зазнає потенційного ризику експонування на робочому місці лікарськими засобами із канцерогенним потенціалом (адриаміцином, азатиоприном, бусульфаном, діетилстільбестролом, етопозидом, магестролом, медроксипрогестероном, мелфаланом, прокарбазином гідрохлоридом, тамоксифеном, треосульфаном, хлорамбуцилом, циклофосфамідом). Негативними наслідками для здоров'я експонованих працівників є зростання ризику виникнення гострої лейкемії, неходжкінської лімфоми, раку сечового міхура, молочної залози, матки, яєчника, шкіри, печінки та інші не канцерогенні наслідки для здоров'я.

*Висновки.* Отримані дані є підставою для розробки у подальшому ризико-орієнтованої системи профілактики виробничо зумовленої захворюваності працівників закладів охорони здоров'я, які працюють із лікарськими засобами, що мають канцерогенний потенціал.

**Ключові слова:** канцерогенна небезпека, хіміотерапія, працівники закладів охорони здоров'я, професійні ризики здоров'ю

## Вступ

Рак є однією з основних причин смерті в світі. У 2012 році було зареєстровано близько 8,2 млн випадків смертей від нього. За прогнозами ВООЗ, кількість випадків захворювання на рак буде зростати з 14 млн осіб (у 2012 р.) до 22 млн (наступним десятиліттям) [3].

Упродовж останніх 30 років лікування багатьох онкологічних захворювань базується на протираковій хіміотерапії, що відкрило нові перспективи для хворих — від покращання якості життя до повного виліковування. Натепер в онкологічній практиці використовується близько 100 різних протипухлинних препаратів (ППП) [2, 4, 6, 7].

У випадку важких захворювань ППП також використовують як імунодепресанти при ревмато-

їдному артриті (метотрексат, циклофосфамід), при трансплантації органів (метотрексат, азатиоприн), при серповидноклітинній анемії (гідроксисечовина), при псоріазі (метотрексат), а також їх використовують як антипротозойні засоби (триметрексат, фолінат кальцію). Таким чином, контакт на робочому місці з ППП мають не лише працівники онкологічної служби, а й інших медичних спеціальностей (ревматологи, гематологи, дерматологи, хірурги та ін.) [2].

Зростання кількості пацієнтів, які потребують хіміотерапії, використання на сучасному етапі високодозової хіміотерапії з поєднанням декількох ППП, а також широке застосування їх для лікування неракових захворювань призводить до збільшення шкідливого впливу цих лікарських засобів на медичних працівників з формуванням високого

ризиків виникнення виробничо зумовленої патології [1, 4].

Тому, вивчення канцерогенної небезпеки, яка формується в закладах охорони здоров'я за умов використання ППП, є актуальним завданням, вирішення якого дозволить оцінити потенційні негативні наслідки для здоров'я працівників галузі та розробити ризико-орієнтовані заходи профілактики.

*Мета дослідження* — оцінка виробничої канцерогенної небезпеки для медичних працівників під час використання ППП.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено поглиблений аналіз анатомо-терапевтично-хімічної класифікації лікарських засобів (АТХ) для виявлення лікарських засобів з канцерогенним потенціалом з використанням міжнародних баз даних «WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology» [www.whocc.no] та «IARC Monographs» [monographs.iarc.fr].

Визначено виробництво та застосування лікарських засобів з канцерогенним потенціалом у сучасній клінічній практиці у світі та в Україні з використанням бази даних Міністерства охорони здоров'я України «Державний реєстр лікарських засобів України» [www.drlez.kiev.ua].

Оцінено експозицію працівників галузі охорони здоров'я зазначеними лікарськими засобами та проаналізовано наслідки для здоров'я відповідно до даних «IARC Monographs» та «Державного формуляру лікарських засобів України» (2014 р.) [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20140408\_0252.html].

## Результати дослідження та їх обговорення

Визначено, що сьогодні для комплексної терапії злоякісних новоутворень (хіміо-, гормоно-, імуно-терапії) використовують низку лікарських засобів, які за АТХ відносяться до групи «L01 — протипухлинні препарати та імуномодулятори», яка включає:

- протипухлинні засоби (L01): L01A — алкілюючі сполуки; L01B — антиметаболіти; L01C — алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження; L01D — цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати; L01X — інші антинеопластичні засоби;
- засоби, що застосовуються для гормональної терапії (L02): L02A — гормони та споріднені

речовини; L02B — антагоністи гормонів та аналогічні засоби;

- імуностимулятори (L03): L03AA — колонієстимулюючий фактор; L03AB — інтерферони; L03AC — інтерлейкіни; L03AX — інші імуностимулятори;
- імуносупресанти (L04): L04AA — селективні імуносупресивні засоби; L04AB — інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ); L04AC — інгібітори інтерлейкіну; L04AD — інгібітори кальциневрину; L04AX — інші імуносупресанти.

Більшість ППП мають неселективну токсичну дію на клітини із швидкою проліферацією — неопластичні (ракові) та незміни (гемопоезу, епітелію), що викликає як лікувальні ефекти (внаслідок руйнування злоякісних пухлин), так і негативні побічні ефекти в цілому для організму (гепато-, ренот-, кардіо-, пульмо-, ото-, дермо-, імуно- та гемотоксичні тощо). При цьому, внаслідок реалізації механізмів лікувальної дії ППП (зв'язування з ДНК, РНК та клітинними протеїнами) (рис. 1), багато з них мають мутагенні, канцерогенні, тератогенні ефекти.

Згідно з даними IARC, частка активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) ППП відноситься до канцерогенних хімічних речовин I та IIА груп. Так, 25 із 272 АФІ (9,2 %), що використовуються для лікування онкологічних хворих під час хіміо-, гормоно-, імуно-терапії, мають канцерогенну дію для людини (I група — 17 АФІ; IIА — 8 АФІ). Частота наявності канцерогенного потенціалу АФІ є однаковою в різних групах ППП (за АТХ):

- алкілюючі сполуки (L01A) — 10 з 26 АФІ (38,5 %);
- антиметаболіти (L01B) — 1 з 18 АФІ (5,5 %);
- алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження (L01C) — 2 з 13 АФІ (15,4 %);
- цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини (L01D) — 1 з 17 АФІ (5,9 %);
- платинові сполуки (L01XA) — 2 з 5 АФІ (40,0 %);
- метилгідразин (L01XB) — 1 з 1 АФІ (100,0 %);
- естрогени (L02AA) — 4 з 4 АФІ (100,0 %);
- прогестагени (L02AB) — 4 з 4 АФІ (100,0 %);
- антиестрогенні засоби (L02BA) — 1 з 3 АФІ (33,3 %);
- інші імуносупресанти (L04AX) — 1 з 6 АФІ (16,7 %).

Використання АФІ у сучасній онкологічній практиці визначається їхньою клінічною ефективністю. Так, ВООЗ рекомендує для хіміотерапії ППП на основі найбільш клінічно ефективних 16 АФІ (5-фторурацил, 6-меркаптопурин, блеомицин,

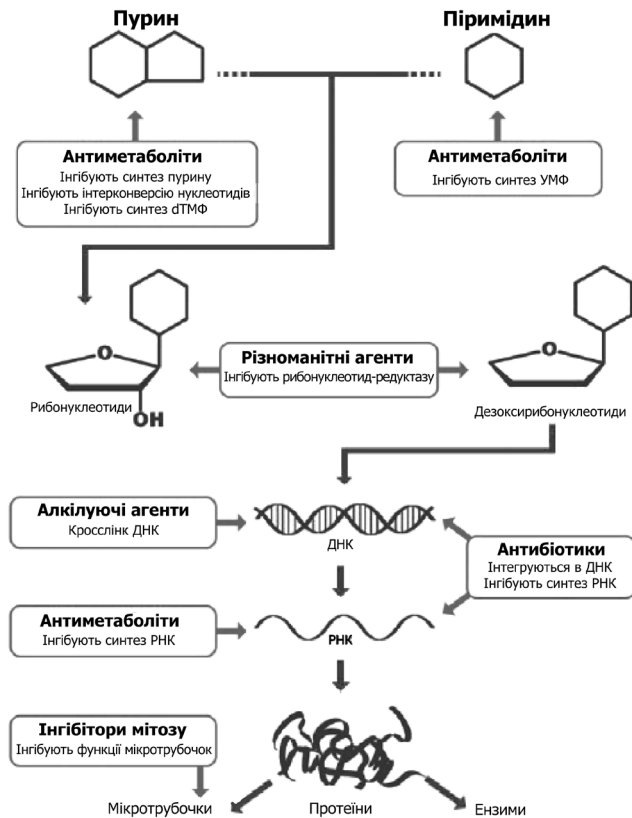


Рис. 1. Фармакодинаміка основних груп протипухлинних препаратів (за М. А. McDiarmid [5])

вінбластин, вінкрисин, дакціноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, етопозид, метотрексат, прокарбазин, тамоксифен, хлорамбуцил, циклофосфамід, цисплатин, цитарабін [6]. Однак із рекомендованого ВООЗ переліку 7 АФІ (43,75 %) мають канцерогенний потенціал, що не дає змоги повністю відмовитись від клінічного використання.

Відповідно до даних Національного канцер-реєстру України (2012 р.) комбіноване або комплексне лікування злоякісних новоутворень отримує 32,8 % онкологічних хворих (56,8 тис. осіб на один рік). Міністерством охорони здоров'я України дозволено до клінічного використання в онкологічній практиці ППП на основі 15 АФІ, що мають канцерогенний потенціал (60,0 % від всіх відомих канцерогенних АФІ) (2014 р.):

– антинеопластичні препарати – бусульфан («Мілеран»), етопозид («Етопозид», «Етозид», «Фітозид»), мелфалан («Алкеран», «Алфалан»), треосульфат («Треосульфат»), хлорамбуцил («Леукеран», «Клокеран»), циклофосфамід («Ендоксан», «Циклофосфан» «Цел»), адіамі-

цин («Адросал», «Адрибластин», «Доксорубіцин», «Доксівітал», «Доксопег», «Доксолік», «Окодокс», «Ліподокс»), 1-(2-хлоретил)-3-циклогексил-1-нітрососечовина («Ломустін»), цисплатин («Цисплатин», «Платісан», «Кемоплат»), прокарбазин гідрохлорид («Прокарбазин гідрохлорид», «Натулан»);

– протипухлинні гормональні препарати – діетілстільбестрол («Діетілстільбестрол», «Синестрол»); магестрол («Мегаплекс»); медроксипрогестерон («Депо-Провера»), тамоксифен («Тамоксифен»);

– імуносупресанти – азатіоприн («Імуран»).  
Фармацевтична промисловість України випускає ППП на основі 9 АФІ з канцерогенним потенціалом (циклофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан, етопозид, діетілстільбестрол, тамоксифен, доксорубіцин, цисплатин, прокарбазин). Випуск ППП на основі зазначених АФІ здійснюють 5 виробників:

– ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) – 6 ППП («Цел-Здоров'я», «Клокеран-Здоров'я», «Алфалан-Здоров'я», «Тамоксифен-Здоров'я», «Адросал-Здоров'я», «Прокарбазин-Здоров'я»);

– ЗАТ «Біолік» (м. Харків) – 2 ППП («Доксолік», «Ліподокс»);

– ВАТ «Київмедпрепарат» (м. Київ) – 4 ППП («Циклофосфан», «Етопозид», «Доксорубіцин», «Цисплатин»);

– ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ) – 1 ППП («Етозид»);

– ПрАТ «Біофарма» (м. Київ, м. Біла Церква) – 1 ППП («Діетілстільбестрол»).

Зазначені 17 АФІ та схеми фармакотерапії, які відносяться до I групи канцерогенності, можуть стати етіологічним фактором виникнення виробничо зумовлених злоякісних новоутворень:

– гемобластозів та лімфом: гострі лейкомії – 10 АФІ, неходжкінська лімфома – 1 АФІ (64,7 %);

– раку сечового міхура – 3 АФІ (17,6 %);

– раку молочної залози, матки, яєчника – 3 АФІ (17,6 %)

– раку шкіри – 2 АФІ (11,8 %);

– раку печінки – 2 АФІ (11,8 %) (табл. 1).

До клінічного виникнення злоякісних новоутворень у медичних працівників впродовж багатьох років можуть спостерігатись не пухлинні патологічні стани, які свідчать про контакт з канцерогенними АФІ, а саме:

– гострі – токсична алопеція, подразнювальний та алергічний дерматози;

Таблиця 1

Активні фармацевтичні інгредієнти протипухлинних препаратів,  
що мають канцерогенний потенціал (за даними IARC, 2014)

| Канцерогенні речовини<br>(торгові назви лікарських засобів;<br>*наявність дозволу для<br>використання в клінічній практиці<br>України)         | CAS No                                    | ATX-код   | Монографії<br>IARC, том | Органи-мішені для<br>виникнення злоякісних<br>новоутворень |
|--|---|---|-------------------------|--|
| <b>I ГРУПА (доведена канцерогенність для людини)</b>   |   |   |                         |  |
| <i>Антинеопластичні препарати (L01)</i>  |   |   |                         |  |
| Арсену тріоксид – у клінічній практиці не використовується   | 1327-53-3                                 | -   | 23, Sup 7, 100C         | Шкіра, сечовий міхур, печінка                              |
| 1,4-Бутанедіон діметанесульфат (Бусульфан) [Мілеран*]  | 000055-98-1                               | L01AB01   | 4, Sup. 7, 100A         | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Етопозид [Вепезид, Етопозид*, Етопоз, Етозид*, Ластет, Фітозид*]   | 033419-42-0                               | L01CB01   | 76, 100A                | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Етопозид у комбінації з цисплатином і блеоміцином  | 033419-42-0<br>015663-27-1<br>011056-06-7 | L01CB01,<br>L01XY   | 76, 100A                | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Мелфалан [Алкеран*, Алфалан]   | 000148-82-3                               | L01AA03   | 9, Sup. 7, 100A         | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| 1-(2-Хлоретил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нітрососечовина [Семустин] – у клінічній практиці не використовується                                  | 013909-09-6                               | L01AD03   | Sup. 7, 100A            | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Треосульфат*   | 000299-75-2                               | L01AB02   | 26, Sup. 7, 100A        | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Тіотепа [тепадіна, тіофосфамід]  | 000052-24-4                               | L01AC01   | 50, 100A                | Лейкемії (будь-які)  |
| Хлорамбуцил [Леукеран*]  | 000305-03-3                               | L01AA02   | 26, Sup. 7, 100A        | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Хлорметін (мехлоретамін) + Вінкристин + Прокарбазин + Преднізон (MOPP-схема)   | -   | L01AA05,<br>L01CA02,<br>L01XB01,<br>A07EA03,<br>H02AB07,<br>L01XY | Sup 7, 100A             | Лейкемія (гостра мієлоїдна)                                |
| Циклофосфамід [Ендоксан*, Циклофосфан*]  | 000050-18-0<br>006055-19-2                | L01AA01   | 26, Sup. 7, 100A        | Сечовий міхур, лейкемія (гостра мієлоїдна)                 |
| N, N-біс (2-хлоретил)-2-нафтиламін [Хлорнафазин] – у клінічній практиці не використовується  | 494-03-1                                  | -   | 4, Sup 7, 100A          | Сечовий міхур  |
| <i>Протипухлинні гормональні препарати (L02)</i>   |   |   |                         |  |
| Естрогени: діетилstilьбестрол [Синестрол*]; поліестрадіол [Естрадурін]; етинілестрадіол [Етинілестрадіол, Мікрофолін]; фосфестрол [Фосфестрол] | -   | L02AA,<br>G03C  | 72, 91, 100A            | Печінка, молочна залоза, матка, яєчник                     |
| Прогестерони: магестрол [Мегаплекс*, Мегейс]; медроксипрогестерон [Депо-Провера*]  | -   | L02AB02,<br>G03D  |                         |  |

Продовження табл. 1

| Канцерогенні речовини<br>(торгові назви лікарських засобів;<br>*наявність дозволу для<br>використання в клінічній практиці<br>Україні) | CAS No      | ATX-код             | Монографії<br>IARC, том | Органи-мішені для<br>виникнення злоякісних<br>новоутворень |
|--|-------------|---------------------|-------------------------|--|
| <i>Протипухлинні гормональні препарати (L02)</i>   |             |                     |                         |  |
| Діетилstilьбестрол [Сінестрол]   | 000056-53-1 | L02AA01,<br>G03CC05 | 21, Sup. 7, 100A        | Молочна залоза, матка,<br>яєчник                           |
| Тамоксифен*  | 010540-29-1 | L02BA01             | 66, 100A                | Матка  |
| <i>Імуносупресанти (L04)</i>   |             |                     |                         |  |
| Азатиоприн [Імуран*]   | 000446-86-6 | L04AX01             | 26, Sup. 7, 100A        | Шкіра, лімфоми<br>(негоджкінська)                          |
| <i>ІА ГРУПА (вірогідна канцерогенність для людини)</i>   |             |                     |                         |  |
| Адріаміцин [Адросал*,<br>Адрибластин*, Доксорубіцин*,<br>Доксивітал*, Доксопег*, Доксолік*,<br>Доксорубін, Окодокс*]                   | 023214-92-8 | L01DB01             | 10, Sup. 7              | Досліджуються  |
| Азациитидин [Вайдаза]  | 000320-67-2 | L01BC07             | 50                      | Досліджуються  |
| Бісхлоретилнітрозосечовина [BCNU,<br>кармустин]  | 000154-93-8 | L01AD01             | 26, Sup. 7              | Досліджуються  |
| 1-(2-хлоретил)-3-циклогексил-1-<br>нітрозосечовина [CCNU, Ломустин*]   | 013010-47-4 | L01AD02             | 26, Sup 7               | Досліджуються  |
| Хлорозотоксин [Стрептозоцин,<br>Хлорзотокин]   | 054749-90-5 | L01AD04             | 50                      | Досліджуються  |
| Цисплатин [Цисплатін*, Платісан*,<br>Кемоплат*]  | 015663-27-1 | L01XA01             | 26, Sup. 7              | Досліджуються  |
| N-етил-N-нітрозосечовина –<br>у клінічній практиці не<br>використовується  | 000759-73-9 | –                   | 17, Sup 7               | Досліджуються  |
| N-метил-N-нітрозосечовина –<br>у клінічній практиці не<br>використовується   | 000684-93-5 | –                   | 17, Sup 7               | Досліджуються  |
| Прокарбазин гідрохлорид* [Натулан*]  | 000366-70-1 | L01XB01             | 26, Sup. 7              | Досліджуються  |
| Теніпосид [Вумон]  | 029767-20-2 | L01CB02             | 76                      | Досліджуються  |

– хронічні – безпліддя, спонтанні аборти, не виношування вагітності, вроджені вади дітей працівників тощо.

Протягом усього професійного стажу працівники закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), які надають медичну допомогу онкологічним хворим, а також фармацевтичні працівники ЗОЗ можуть піддаватися шкідливому впливу канцерогенних АФІ, що входять до складу ППП. Канцерогенний ризик при контакті з ППП формується під час виробництва, транспортування, зберігання, поширення, застосування в ЗОЗ, а також при утилізації медичних відходів, біологічних матеріалів, які містять АФІ чи їхні активні метаболіти тощо.

До професійних груп канцерогенного ризику, що обумовлені зазначеними АФІ, відносяться: працівники фармацевтичних заводів, аптек ЗОЗ; медичні працівники онкологічної служби ЗОЗ (лікарі, медичні сестри, молодший медичний персонал). Щорічна небезпека професійної експозиції канцерогенними ППП в Україні становить – 7171 осіб, у тому числі медичні працівники онкологічної служби – 91,5 % (табл. 2).

Джерелами професійного впливу на працівників канцерогенних АФІ є – інгаляційний, дермальний, оральний, дуже рідко – парентельний. У таблиці 3 наведено пріоритетні шляхи потрапляння канцерогенних АФІ в організм працівників.



Таблиця 2

## Професійні групи з високим ризиком експозиції на робочому місці активними фармацевтичними інгредієнтами з канцерогенним потенціалом

| Професійна група ризику                      | Характер небезпеки – місце небезпеки   | Кількість об'єктів, на яких наявний контакт з АФІ   | Середньооблікова кількість працюючих, що можуть зазнавати експозиції АФІ   |
|--|--|---|--|
| Працівники фармацевтичних заводів            | Контакт з активними фармацевтичними інгредієнтами під час приготування, фасування, транспортування, зберігання протипухлинних препаратів (виробнича аварія) – фармацевтичні заводи   | 5 заводів   | Працівники ліній з фасування активних фармацевтичних інгредієнтів, зберігання та транспортування протипухлинних препаратів – 463 особи |
| Працівники аптек закладів охорони здоров'я   | Контакт з активними фармацевтичними інгредієнтами під час зберігання протипухлинних препаратів – аптеки закладів охорони здоров'я  | 100 закладів онкологічної служби  | Провізори, фармацевти закладів охорони здоров'я – 149 осіб   |
| Медичні працівники закладів охорони здоров'я | Контакт з активними фармацевтичними інгредієнтами під час зберігання протипухлинних препаратів, їх підготовки для/та терапевтичного використання, утилізації медичних та біологічних відходів, очищення ЗІЗ тощо. Контакт з біологічним матеріалом, що містять активні фармацевтичні інгредієнти | Національний інститут раку та НДІ з онкологічними відділеннями – 7; онкологічні диспансери – 40; обласні, міські онкологічні центри та лікарні – 29; онкологічні відділення у міських, районних лікарнях – 29 (714 спеціалізованих відділень, 9768 ліжок) | Лікарі-онкологи – 1964 особи<br>Медичні сестри – 2381 особа<br>Молодші медичні сестри – 2214 осіб<br><i>Загалом</i> – 6559 осіб        |
| Усього                                       |  |   | 7171 особа   |

Працівники можуть отримати канцерогенні АФІ інгаляційним шляхом у вигляді пилу та аерозолів під час виробництва, фасування, транспортування, зберігання препаратів, приготування розчинів, подрібненні таблеток, при збиранні, очищенні, утилізації медичних виробів (тари, шприців, інфузійних систем тощо). Часточки АФІ можуть поширюватися повітрям після висушування контамінованих поверхонь.

Потенційним джерелом забруднення є прямий контакт АФІ зі шкірою внаслідок протікання та потрапляння в довкілля значного об'єму препарату. Вплив на шкіру може бути й тоді, коли працівники торкаються забруднених поверхонь під час приготування, використання чи утилізації ППП. Забруднення шкіри також може відбутись внаслідок контакту із залишками ППП, що знаходяться на зовнішній поверхні ємності з препаратом.

Оральним шляхом АФІ можуть потрапляти внаслідок контакту «руки – рот». Реалізація цього шляху можлива у випадках, коли продукти харчування або напої готуються, зберігаються, або вживаються у виробничій зоні: вони легко можуть забруднюва-

тися АФІ. Так само можуть забруднюватися руки, цигарки, косметичні засоби та жувальна гумка тощо.

Можливе потрапляння АФІ парентеральним шляхом внаслідок виробничої аварії (уколи, порізи) та контакту з ППП.

У разі використання ППП працівники ЗОЗ можуть зазнавати не лише прямого впливу канцерогенних АФІ, а й опосередковано, при контакті з біологічним матеріалом від хворих, які проходять курс хіміотерапії. Так, унаслідок особливостей фармакокінетики АФІ, їхня екскреція у формі активних метаболітів переважно відбувається через: сечу ( $C = (74,4 \pm 4,5) \%$ ;  $T_{1/2} = (50,6 \pm 8,7)$  год) та фекалії ( $C = (23,2 \pm 8,3) \%$ ;  $T_{1/2} = (63,4 \pm 10,8)$  год), що визначає період небезпечності хворого для оточуючих (у тому числі медичного персоналу) – не менше ніж 3–5 діб (72–120 год), після останнього введення ППП, навіть у ентральній формі (рис. 2). Зазначене визначає ризик кумулятивного накопичення у виробничому середовищі ЗОЗ канцерогенних АФІ унаслідок порушення санітарних норм експлуатації приміщень.

Таблиця 3

**Види виконуваної роботи з протипухлинними препаратами,  
що містять канцерогенні активні фармацевтичні інгредієнти**

| Професійна група ризику                  | Професійна діяльність   |
|--|---|
| Працівники фармацевтичних заводів, аптек | Працюють з ємностями, що містять протипухлинні препарати<br>– Готують порошкові чи ліофілізовані препарати, і потім розводять їх для утворення концентрованих рідинних форм протипухлинних препаратів<br>– Забирають повітря із дозаторів, що містять протипухлинні препарати<br>– Насипають готові порошки в дозовані капсули<br>– Готують лікарські форми <i>ex tempore</i>   |
| Медичні сестри                           | Вводять протипухлинні препарати внутрішньом'язовим, підшкірним чи внутрішньовенним шляхами<br>– Заправляють протипухлинні препарати в інфузійні системи чи автоматичні дозатори<br>– Займаються збором та утилізацією відходів, що забруднені протипухлинним препаратом (на кожному етапі приготування та введення ліків)   |
| Лікарі, медичні сестри                   | Виконують спеціалізовані маніпуляції в операційній чи процедурній/перев'язувальній кабінеті (інтраопераційна, інтраперитонеальна хіміотерапія, введення протипухлинного препарату в пухлину тощо)   |
| Фармацевти, медичні сестри               | Фасують чи розподіляють у багаторазові контейнери індивідуальні дози протипухлинних препаратів для перорального вживання (таблетки, капсули тощо)<br>– Дозують непокріті таблетки в машинах-дозаторах<br>– Подрібнюють таблетки для приготування рідких форм для перорального вживання (у разі неможливості хворого ковтати)  |
| Фармацевти, медичні сестри тощо          | Міють ємності та поверхні, що містили протипухлинні препарати (пляшечки, контейнери, касети, шприци, робочі поверхні тощо)<br>– Прибирають біологічні матеріали, одяг, постільні принадлежності, предмети догляду за хворими, які забруднені протипухлинними препаратами<br>– Прибирають, миють, очищають, знешкоджують засоби індивідуального захисту (рукавички, фартухи тощо)<br>– Прибирають приміщення, де використовуються протипухлинні препарати<br>– Прибирають залишки протипухлинних препаратів<br>– Транспортують контейнери з інфекційними, хімічними та іншими небезпечними відходами |
| Інженерно-технічний персонал             | Виконують ремонт чи підтримку боксів біологічного захисту чи кімнат-ізоляторів, які використовуються для приготування протипухлинних препаратів   |

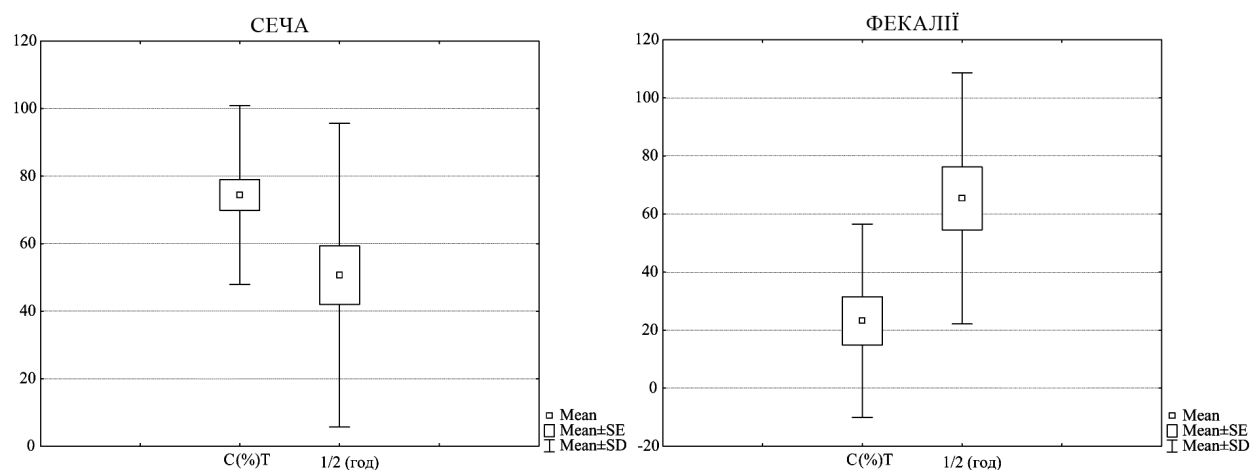


Рис. 2. Показники екскреції (C) та періоду напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) із сечею та фекаліями активних фармацевтичних інгредієнтів з канцерогенним потенціалом (узагальнення даних фармакокінетики)

## Висновки

Дослідженням встановлено, що значна кількість працівників ЗОЗ зазнає потенційного ризику експонування на робочому місці лікарськими засобами із канцерогенним потенціалом (адриаміцином, азатиоприном, бусульфаном, діетилстільбестролом, етопозидом, магестролом, медроксипрогестероном, мелфаланом, прокарбазином гідрохлоридом, тамоксифеном, треосульфаном, хлорамбуцилом, циклофосфамідом).

Встановлено, що переважно експонування ППП з канцерогенним потенціалом спостерігається серед медичних працівників онкологічної служби (91,5 %), що становить близько 7,2 тис. осіб на один рік. Основними причинами такого експонування є контамінація робочих поверхонь протипухлинними препаратами під час їх зберігання, приготування для вве-

дення та введення хворим, контакт із забрудненими лікарськими засобами медичним інструментарієм та обладнанням, білизною, використаною упаковкою ліків, біологічними виділеннями хворих тощо.

Негативними наслідками для здоров'я експонованих працівників є зростання ризику виникнення онкологічної патології, індукованої АФІ з канцерогенним потенціалом: гострі лейкемії, негоджкінська лімфома, рак сечового міхура, молочної залози, матки, яєчника, шкіри, печінки, а також інші не канцерогенні гострі та хронічні наслідки для здоров'я – токсична алопеція, дерматози (гострі та хронічні).

Отримані в дослідженні дані є підставою для розробки в подальшому ризико-орієнтованої системи профілактики виробничо зумовленої онкологічної захворюваності працівників ЗОЗ, які працюють із лікарськими засобами, що мають канцерогенний потенціал.

## Література

1. Варивончик Д. В. Оцінка канцерогенної небезпеки в галузі охорони здоров'я / Д. В. Варивончик, В. І. Шевченко // Укр. журн. з пробл. мед. праці. – 2013. – № 3. – С. 65–77.
2. Antineoplastic agents / Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics : 9<sup>th</sup> ed. ; Eds.: J. G. Hardman, L. E. Limbird. New York. – NY : McGraw-Hill, 1996. – P. 1233–1287.
3. Cancer country profiles – WHO, 2014. – Available at: [www.who.int/cancer/country-profiles/en](http://www.who.int/cancer/country-profiles/en).
4. Connor Th. H. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings / Th. H. Connor, M. A. McDiarmid // CA Cancer. J. Clin. – 2006. – V. 56, № 6. – P. 354–365.

5. McDiarmid M. A. Antineoplastics, anesthetic agents, sex steroid hormones / McDiarmid M. A. // Occupational and environmental reproductive hazards: A Guide for Clinicians. – Baltimore, MD, 1993. – P. 280–295.

6. Medical oncology // World Cancer Report : 2003 / Eds: B.W. Stewart, P. Kleihues. – 2003. – P. 281 – 291. – Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcr-6.pdf>.

7. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings // DHHS (NIOSH) Publication № 2004-165 / NIOSH. – Washington DC, 2004. – Available at: [www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165).

## Шевченко В. И.

### ОЦЕНКА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ КАНЦЕРОГЕННОЙ ОПАСНОСТИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПРИ РАБОТЕ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

*Введение.* В течение последних 30 лет лечение многих онкологических заболеваний базируется на противораковой химиотерапии. Рост количества пациентов, нуждающихся в химиотерапии, использование на современном этапе высокодозовой химиотерапии с сочетанием нескольких препаратов, широкое их применение для лечения нераковых заболеваний приводит к увеличению негативных воздействий на здоровье медицинских работников с формированием высокого риска возникновения производственно обусловленной онкологической патологии. *Цель исследования.* Оценить производственную канцерогенную опасность для медицинских работников при использовании противоопухолевых лекарственных средств.

*Материалы и методы исследования.* Проведен углубленный анализ анатомо-терапевтически-химической классификации лекарственных средств (АТХ) для выявления лекарственных средств с канцерогенным потенциалом. Определено промышленное производство и использование лекарственных средств с канцерогенным потенциалом в клинической практике в мире и в Украине. Проведена оценка экспонирования работников здравоохранения и фармацевтической промышленности указанными лекарственными средствами и их последствия для здоровья.



**Результаты.** Установлено, что значительное количество работников учреждений здравоохранения (7,2 тыс. человек в один год) испытывают потенциальный риск экспонирования на рабочем месте лекарственными средствами с канцерогенным потенциалом (адриамицином, азатиоприном, бусульфано, диэтилстильбэстролом, этопозидом, магестролом, медроксипрогестероном, мелфаланом, прокарбазином гидрохлоридом, тамоксифеном, треосульфано, хлорамбуцило, циклофосфамидом). Негативными последствиями для здоровья данных работников является увлечение риска возникновения острой лейкемии, неходжкинской лимфомы, рака мочевого пузыря, молочной железы, матки, яичника, кожи, печени и другие не канцерогенные последствия для здоровья.

**Выводы.** Полученные данные являются основанием для разработки в дальнейшем риск-ориентированной системы профилактики производственно обусловленной заболеваемости работников учреждений здравоохранения, которые работают с лекарственными средствами, имеющими канцерогенный потенциал.

**Ключевые слова:** канцерогенная опасность, химиотерапия, работники учреждений здравоохранения, профессиональные риски здоровью

**Shevchenko V. I.**

## **ASSESSMENT OF THE WORK-RELATED HAZARD FOR MEDICAL WORKERS IN THEIR WORK WITH ANTINEOPLASTIC AGENTS**

SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Introduction.** Over the last 30 years the treatment of many cancer diseases is based on the anticancer chemotherapy. The growth of the number of patients, who need chemotherapy, using chemotherapy with high doses, is a combination of several preparations. A wide use of preparations for treatment of non-cancerous diseases results in the increase of negative effects on the health of medical workers, causing formation of high risk of development of work-related cancer pathology.

**Purpose of the study:** to assess the work-related cancer hazard for medical workers in their work with antineoplastic agents.

**Materials and methods.** A deep analysis of anatomic-therapeutic-chemical classification of drugs for detection of drugs with cancer potential has been conducted. The industrial production and use of drugs with cancer potential in modern clinical practice in the world and in Ukraine have been defined. The assessment of exposure of workers engaged in clinical practice and in pharmaceutical industry, to the mentioned drugs has been made with account of their consequences for health.

**Results.** It is established that a great amount of workers of medical institutions (7,2 thousand persons per year) are under potential risk of exposure to drugs with cancer potential at workplace (Adriamycin, Azathioprine, Busulfan, Diethylstilbestrol, Etoposide, Megestrol, Medroxyprogesterone, Melphalan, Procarbazine, Tamoxifen, Chlorambucil, Cyclophosphamide). Negative consequences for health of the exposed workers are: increase of risk of development of acute leukemia, non-Hodgkin lymphomas, cancer of the urinary bladder, mammary gland, uterus, ovary, skin, liver. Also, other non-cancerous consequences for health.

**Conclusion.** The obtained data is the base for developing a risk-oriented system for prevention of work-related morbidity in workers, handling drugs with cancer potential in medical institutions.

**Key words:** cancer hazard, chemotherapy, medical workers, health risks

### **References**

1. Varyvonchyk, D. V., Shevchenko, V. I., 2013, Assessment of cancer hazard in the health system, Ukr J. Occup Health, no. 3, pp. 65–77 (in Ukrainian).

2. Antineoplastic Agents, 1996, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed., Eds.: J. G. Hardman, L. E. Limbird, New York. NY : McGraw-Hill, pp. 1233–1287.

3. Cancer country profiles, 2014, WHO. Available at: [www.who.int/cancer/country-profiles/en](http://www.who.int/cancer/country-profiles/en).

4. Connor, Th. H., McDiarmid, M. A. 2006, «CA Cancer. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health Care Settings», CA Cancer, J. Clin., v. 56, no. 6, pp. 354–365.

5. McDiarmid, M. A. 1993, Antineoplastics, Anesthetic Agents, Sex Steroid Hormones, Occupational and Environmental Reproductive Hazards: A Guide for Clinicians, Baltimore, MD, pp. 280–295.

6. Medical oncology, 2003, World Cancer Report: (Eds: B.W. Stewart, P. Kleihues), pp. 281–291. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcr-6.pdf>.

7. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, 2004, DHHS (NIOSH) Publication No. 165, NIOSH, Washington DC. Available at: [www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165).

*Надійшла: 17.03.2015 р.*

**Контактна особа:** Шевченко Вадим Іванович, аспірант, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 45 26. Електронна пошта: [dv7@ukr.net](mailto:dv7@ukr.net)