



POLSKIE  
TOWARZYSTWO  
FARMACEUTYCZNE

# **STANDARDY JAKOŚCIOWE W FARMACJI ONKOLOGICZNEJ POLSKIEGO TOWARZYSTWA FARMACEUTYCZNEGO**



**STANDARDY JAKOŚCIOWE  
W FARMACJI ONKOLOGICZNEJ  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
FARMACEUTYCZNEGO**

**Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej  
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego**

©Copyright by Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Wszelkie prawa zastrzeżone. Ta książka ani żadna jej część nie może być rozprowadzana bez pisemnej zgody Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Warszawa 2018

Wydanie IV uaktualnione i rozszerzone

Nakład: 1000 egz.

**Wydawca:**

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne  
ul. Długa 16, 00-238 Warszawa, Polska  
[www.ptfarm.pl](http://www.ptfarm.pl)

**Redaktor prowadzący:**

Hanna Plata

**Projekt okładki i skład:**

Joanna Czarnecka

**Druk i oprawa:**

Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna Prestige, Ząbki

ISBN: 978-83-64968-20-4

**Opracował zespół w składzie:**

dr n. farm. KRYSTYNA CHMAL-JAGIEŁŁO  
Szpital im. Ludwika Rydygiera sp. z o.o. w Krakowie

dr n. farm. HANNA JANKOWIAK-GRACZ  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

mgr farm. MARCIN BICZ  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

mgr farm. EWELINA KORCZOWSKA  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

mgr farm. MARCIN BOCHNIARZ  
Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

**Konsultacja naukowa:**

prof. dr hab. n. farm. EDMUND GRZEŠKOWIAK  
Krajowy Konsultant ds. farmacji szpitalnej  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. farm. MAŁGORZATA SZNITOWSKA  
Krajowy Konsultant ds. farmacji przemysłowej  
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

# 1. SPIS TREŚCI

1.	Spis treści	7
2.	Wstęp	10
3.	Cel standardów jakościowych w farmacji onkologicznej	14
4.	Słownik pojęć	15
5.	Akty prawne dotyczące przygotowywania leków cytotoksycznych w aptece szpitalnej	20
6.	Personel	27
6.1	Osoby mające kontakt z lekami cytotoksycznymi w aptece	27
6.2	Osoby uczestniczące w przygotowywaniu leków cytotoksycznych	28
6.3	Wykluczenie od pracy	29
7.	Bezpieczne środowisko pracy	30
7.1	Ocena ryzyka narażenia personelu na czynniki chemiczne w środowisku pracy	30
7.2	Klasyfikacja leków niebezpiecznych	31
7.2.1	Klasyfikacja substancji wg iarc	31
7.2.2	Klasyfikacja substancji wg niosh	32
7.2.3	Wykaz substancji cytotoksycznych należących do wykazu a wg FP XI	34
7.2.4	Klasyfikacja leków niebezpiecznych w polsce	35
7.2.5	Stanowisko parlamentu europejskiego	37
8.	Szkolenia	38
8.1	Szkolenia teoretyczne	38
8.2	Szkolenia praktyczne	39
9.	Centralna pracownia leku cytotoksycznego (CPLC)	40
9.1	Pomieszczenia i wyposażenie	41
9.1.1	Pomieszczenie czyste (boks aseptyczny)	44
9.1.2	Pomieszczenie administracyjne	45
9.1.3	Magazyn leków (pomieszczenie podawcze)	45
9.1.4	Magazyn gotowego produktu (pomieszczenie odbiorcze)	46
9.1.5	Śluza osobowa	46
9.2	Wentylacja w CPLC	47
9.3	Alternatywne metody przygotowywania leków cytotoksycznych	48
9.3.1	Izolator farmaceutyczny	48
9.3.2	„Cleanroom”	48

9.3.3 „Cytorobot”	49
9.4 Zarządzanie jakością	49
10. Przygotowanie pozajelitowego leku cytotoksycznego	52
10.1 Wstęp	52
10.2 Środki ochrony indywidualnej (SOI)	53
10.3 Wymagania dotyczące odzieży	57
10.4 Wymagania dotyczące czyszczenia i dezynfekcji	57
10.5 Zalecenia dotyczące wykonania leku cytotoksycznego	58
10.5.1 Jakość i precyzja wykonania leku cytotoksycznego	58
10.5.2 Postępowanie aseptyczne	60
10.5.3 Wyposażenie do przygotowania leku cytotoksycznego	62
10.5.4 Wyposażenie dodatkowe centralnej pracowni leku cytotoksycznego.	64
10.5.5 Zalecenia do przygotowywania alkaloidów vinca – alert światowy nr 115 WHO	67
10.5.6 Przygotowanie doustnych form leków cytotoksycznych	66
10.6 Sytuacje awaryjne	68
10.7 Trwałość leków cytotoksycznych	71
10.7.1 Trwałość fizykochemiczna	71
10.7.2 Trwałość mikrobiologiczna	72
10.8 Ocena metod przygotowywania leków cytotoksycznych w warunkach aseptycznych	73
11. Dokumentacja	77
11.1 Procedury i instrukcje	77
11.2 Recepta	78
11.3 Oznakowanie	79
11.4 Wycena przygotowania preparatu cytotoksycznego.	80
11.5. Dokumentowanie procesu sporządzania i archiwizowanie dokumentacji	80
12. Badania kliniczne	82
12.1 Rola farmaceuty szpitalnego w badaniach klinicznych	82
12.2 Realizacja badania klinicznego w szpitalu – rola apteki	90
12.3 Zespół badawczy	92
12.4 Odpowiedzialność w badaniach klinicznych	92
12.5 Badany produkt leczniczy	93
12.6 Utylizacja badanego produktu leczniczego /wyrobu medycznego	94
13. Transport leków cytotoksycznych	96
13.1 Zamówienie leku u dostawcy	96
13.2 Przyjęcie leku cytotoksycznego w aptece	97
13.3 Zwrot leku do dostawcy	98
13.4 Przechowywanie leku cytotoksycznego w aptece	98
13.5 Wydawanie leków cytotoksycznych na oddziały	98

14.	Utylizacja	100
14.1	Utylizacja odpadów po lekach cytotoksycznych	100
14.2	Utylizacja odpadów ostrych po lekach cytotoksycznych	101
15.	Postępowanie z wydalinami i wydzielinami pacjenta	102
16.	Pranie	105
17.	Wynaczynienia leków cytotoksycznych	106
17.1	Algorytm nr 1 postępowania w przypadku wynaczynienia z wkładu obwodowego	111
17.2	Algorytm nr 2 postępowania w przypadku wynaczynienia z wkładu centralnego	113
18.	Podawanie leków cytotoksycznych na oddziałach	114
19.	Opieka farmaceutyczna nad pacjentem onkologicznym	116
19.1	Opracowanie planu opieki farmaceutycznej	117
19.2	Dostosowanie dawki leku	118
19.2.1	Dawkowanie leków cytotoksycznych w niewydolności nerek	118
19.2.2	Dawkowanie leków cytotoksycznych w niewydolności wątroby	119
19.2.3	Dawkowanie leków cytotoksycznych w przypadku wystąpienia zaburzeń w obrazie krwi	119
19.2.4	Dostosowanie dawki leków cytotoksycznych w zależności od innych stanów patologicznych	121
19.3	Chronoonkologia	121
19.4	Leczenie wspomagające	122
19.4.1	Prewencja nudności i wymiotów	122
19.4.2	Leczenie bólu	125
19.4.3	Łysienie	130
19.4.4	Stany zapalne błon śluzowych	131
19.4.5	Leczenie biegunki	131
19.4.6	Żywienie pacjentów onkologicznych	133
19.4.7	Postępowanie ze skórnymi działaniami niepożądanymi	138
19.4.8	Niekonwencjonalne metody leczenia raka	140
19.5	Opieka domowa	141
19.6	Wola życia	141
19.7	Informacja dla pacjenta	141
20.	Piśmiennictwo	142

## 2. WSTĘP

Apteka zajmuje centralne miejsce w zarządzaniu lekami cytotoksycznymi na terenie szpitala. Wdraża system zarządzania jakością usług w farmacji onkologicznej oraz przyjmuje odpowiedzialność we wszystkich sprawach związanych z przygotowywaniem leków cytotoksycznych, w tym związanych z bezpieczeństwem personelu i pacjentów w czasie stosowania. Apteka rejestruje i przetwarza wszystkie dane medyczne i toksykologiczne dotyczące leków cytotoksycznych. Zapewnia działania towarzyszące i wspomagające. Dostępne informacje mogą być oceniane z epidemiologicznego punktu widzenia, dokumentowane pod względem klinicznym, farmaekonomicznym oraz ekologicznym i wykorzystywane w działaniach doradczych oraz szkoleniu personelu.

W 2015 roku sprzedaż leków onkologicznych na całym świecie osiągnęła wartość 107 miliardów dolarów. Ponad połowa tej kwoty była wydana w USA, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Włoszech, Francji i Kanadzie. W roku 2016 globalny koszt terapii onkologicznych wyniósł 113 miliardów dolarów. Prognozuje się, że w roku 2021 wartość ta osiągnie 147 miliardów dolarów i do tego czasu będzie rosła o 6-8% rocznie. Udział wartościowy leków onkologicznych w całkowitym rynku leków wynosi w krajach Europy zachodniej około 15%. W ostatnich 5 latach wdrożono 70 nowych terapii stosowanych w 20 typach nowotworów. Do sprzedaży trafiło ponad 50 nowych leków onkologicznych, z czego ponad 82% stanowiły terapie celowane. Obecnie ponad 500 firm pracuje nad poszukiwaniem nowych i modyfikacjami już stosowanych leków onkologicznych. Liczba badań klinicznych z udziałem leków onkologicznych wzrosła o 60%.

Według dostępnych danych, nowotwory są drugą po schorzeniach układu krążenia przyczyną zgonów w Polsce (w 2015 roku zanotowano 170 000 zucharowań na nowotwory i 90 000 zgonów z powodu choroby nowotworowej). Nowe leki oferują możliwości terapeutyczne w obszarach, w których wcześniej było to niemożliwe. Wydłużając czas życia pacjenta wydłużają czas trwania terapii. Już dziś obserwuje się 40-letnie przeżycia w chorobach nowotworowych. Chemicoterapia otworzyła nowe możliwości począwszy od polepszenia jakości życia pacjentów, a skończywszy na pełnym wyleczeniu.

Aktualnie w leczeniu nowotworów stosuje się leki cytotoksyczne (cytostatyczne i przeciwnowotworowe – jak przeciwciąża monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz celowaną immunoterapię). Choć nie wszystkie z tych leków mają właściwości cytotoksyczne to jednak dotychczasowa praktyka i doświadczenie, w tym również farmaceutów z innych krajów wskazuje, że należy traktować tę grupę leków jako leki cytotoksyczne, i sporządzać je w Centralnej Pracowni Leków Cytotoksycznych (CPLC).

Rozwój biotechnologii w ostatnim dwudziestoleciu pozwolił na wprowadzenie do obrotu nowych leków biologicznych, dzięki którym nastąpił przełom w leczeniu wielu chorób nowotworowych. Obok leków innowacyjnych pojawiła się aktualnie wiele leków biopodobnych. Lek biopodobny to preparat, który jest wysoce podobny do zarejestrowanego już leku, tzw. leku referencyjnego. Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji Leków (EMA – European Medicines Agency) – dowody zebrane podczas 10 lat używania tych leków w praktyce klinicznej pozwalają stwierdzić, że leki biopodobne zarejestrowane przez EMA są tak samo bezpieczne i skuteczne jak inne leki biologiczne zarejestrowane w danych wskazaniach. Ponieważ leki biopodobne produkowane są przez żywe organizmy, w ich strukturze mogą występować niewielkie różnice w stosunku do leku referencyjnego, różnice te nie są jednak istotne klinicznie. Leki biopodobne rejestrowane są w oparciu o takie same standardy jakościowe, wymagania bezpieczeństwa i skuteczności jak wszystkie inne leki biologiczne rejestrowane na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne EMA nie regulują zasad wymienności, zamienności i substytucji leków biologicznych pomiędzy lekiem referencyjnym i jego lekiem biopodobnym, pozostawiając te kompetencje regulacjom w poszczególnych krajach członkowskich. [13]

Leki cytotoksyczne to związki wpływające na wzrost i proliferację komórek. Większość z nich łączy się bezpośrednio z materiałem genetycznym w jądrze komórki lub wpływa na komórkową syntezę białek. Leki cytotoksyczne są często podawane pacjentom o obniżonej odporności, a większość tych leków wykazuje działanie mielosupresywne, co może wpływać na wysokie ryzyko rozwinięcia infekcji. Dlatego podczas przygotowywania dożylnych preparatów cytotoksycznych muszą być bezwzględnie przestrzegane procedury aseptyczne, aby zapobiec ich skażeniu mikrobiologicznemu. Ponadto, większość tych leków ma wąski indeks terapeutyczny, a więc musi być również zapewniona szczególna precyzja przygotowania.

Leki cytotoksyczne, przeciwciążka monoklonalne, leki hormonalne, immunosupresywne i przeciwwirusowe zaliczane są do leków niebezpiecznych (NIOSH – ang. *National Institute for Occupational Safety and Health, USA*).

Należy pamiętać, że **leki niebezpieczne** określane są na podstawie jednej lub kilku z czterech następujących cech: kancerogenności, teratogenności, genotoksyczności lub toksyczności w niskiej dawce na zwierzętach lub leczonych pacjentach.

Lista niebezpiecznych leków, które wymagają specjalnego postępowania powinna być umieszczona w każdym miejscu, gdzie dostarczane i podawane są preparaty cytotoksyczne. W szpitalu należy opracować procedury związane z przygotowaniem i podawaniem leków niebezpiecznych.

Istnieje wiele możliwości narażenia pracowników systemu ochrony zdrowia na działanie leków cytotoksycznych oraz kilka podstawowych dróg wnikania leku do organizmu: wziewna, skóra i pokarmowa. Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na wchłanianie

nie leku drogą wziewną poprzez wdychanie jego cząstek lub par. Główne przyczyny powstawania aerosolu mogą być następujące: otwieranie ampułek z lekiem, odpowietrzanie strzykawek, sporządzanie roztworów do iniekcji, wyciek z przyrządów do podawania leków, strzykawek i inne. Cząsteczki leku mogą przedostać się do powietrza również przy osuszaniu skażonych powierzchni.

Skażenie lekami cytotoxisznymi drogą skórą jest często efektem zanieczyszczenia zewnętrznych powierzchni fiolek, zatem otoczenie operatora może być skażone już przed rozpoczęciem sporządzania preparatu.

Największe ryzyko stanowi kontakt leku ze skórą w przypadku rozlania czy wycieku. Może wtedy nastąpić skażenie zarówno personelu jak i środowiska.

W ciągu ostatnich 40 lat przeprowadzono kilkadziesiąt badań dotyczących monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoxisznymi, m.in. w Niemczech, Szwecji, Francji, Dani, Holandii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Portugalii, Kanadzie, USA. W Polsce, po raz pierwszy takie badanie zostało przeprowadzone w 2011 (E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, J. Türk, T. Hetzel, K. Meier, E. Grześkowiak, Environmental contamination with cytotoxic drugs in European hospitals ESOP project. Eur. J. Oncol. Pharm. 2016; Vol. 10, nr 1 suppl., s. 64-65.) W czterech polskich szpitalach pobrano próbki wymazów z powierzchni miejsc, gdzie leki cytotoxiszne są przygotowywane (Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego) i podawane (oddział onkologiczny). Wyniki badań wykazały, że na 37 spośród 40 badanych powierzchniach zidentyfikowano przynajmniej jeden związek cytotoxiszny, głównie na powierzchniach roboczych komór laminarnych, blatach roboczych, oparciach foteli pacjentów jak również na powierzchniach, które nie mają bezpośredniego kontaktu z lekkim cytotoxiszny (podłogi, drzwi lodówek, słuchawki telefonów). Na oddziale, na każdej badanej powierzchni wykazano obecność przynajmniej jednej substancji cytotoxisznej, przy czym stężenia związków w próbkach wymazów pobranych z podłogą kilkadziesiąt razy przekraczały zalecane normy niemieckie: 0,1 ng/cm<sup>2</sup> (w Polsce brak jest norm regulujących tę kwestię).

W latach 2013-2015 jeden z polskich szpitali brał udział w międzynarodowym badaniu MASHA (Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures) pod patronatem Europejskiego Stowarzyszenia Farmacji Onkologicznej (ESOP). Było to pierwsze niekomercyjne badanie wielośrodkowe, przeprowadzone jednocześnie w 19 europejskich szpitalach. Badanie to pozwoliło na zebranie dokładnych informacji na temat lokalnych procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoxisznymi w europejskich szpitalach oraz umożliwiło pozyskanie szerokiej bazy danych na temat poziomu skażenia powierzchni w miejscowościach, gdzie leki cytotoxiszne są przygotowywane i podawane. Wyniki badania MASHA wykazały, że skażenie jest nadal obecne, jednak na różnych poziomach w poszczególnych szpitalach. Większe skażenie stwierdzono na oddziałach (42% pozytywnych próbek pobranych z podłogi pod stożkiem infuzyjnym)

nym) niż w aptece. Jednakże zaobserwowano, że poziom skażenia zarówno w aptekach jak i na oddziałach znaczco zmniejszył się w porównaniu do lat wcześniejszych. Związane jest to ze wzrostem świadomości personelu oraz przestrzeganiem procedur prawidłowego postępowania z lekami cytotoksycznymi jak również z coraz powszechniejszym stosowaniem nowoczesnych rozwiązań w postaci systemów bezigłowych i systemów zamkniętych.

Problem zawodowego narażenia personelu na niebezpieczne leki potwierdza konieczność wydawania standardów na temat postępowania z lekami cytotoksycznymi przez personel medyczny.

Personel powinien podjąć wszelkie wysiłki dla zminimalizowania ekspozycji wszystkich osób stykających się bezpośrednio i pośrednio z lekami cytotoksycznymi, ze względu na ich kancerogenność, mutagenność i teratogenność. Preparaty muszą być przygotowywane w aptece szpitalnej przez farmaceutów (lub techników farmaceutycznych nadzorowanych przez magistrów farmacji). Do kompetencji farmaceutów, przy współpracy z administracją danej jednostki służby zdrowia, należy rozwój zcentralizowanych pracowni przygotowywania leków cytotoksycznych.

### 3. CEL STANDARDÓW JAKOŚCIOWYCH W FARMACJI ONKOLOGICZNEJ

- dostarczenie pacjentowi leku o najwyższej jakości w celu zapewnienia maksymalnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii,
- ochrona pracowników przed ekspozycją na działanie niebezpiecznych substancji chemicznych,
- optymalizacja farmakoekonomiczna terapii w zakresie przygotowywania i podawania leków cytostatycznych.

## 4. SŁOWNIK POJĘĆ

**Adherence** – określa współpracę chorego z lekarzem i zakres do jakiego zachowanie pacjenta pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez lekarza zaleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia.

**Badacz** – osoba odpowiedzialna za prowadzenie badania klinicznego w danym ośrodku. Jeżeli badanie w danym ośrodku jest prowadzone przez określony zespół, to badaczem jest kierownik tego zespołu. Osoba ta może być nazywana głównym badaczem.

**Badanie kliniczne** – każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, skutków działania badanych produktów leczniczych lub w celu zidentyfikowania ich działań niepożądanych lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność.

**Badany produkt leczniczy (IMP – ang. *Investigational Medicinal Product*)** – substancja albo mieszanina substancji, którym nadano postać farmaceutyczną substancji czynnej lub placebo, badana lub wykorzystywana jako produkt referencyjny w badaniu klinicznym, w tym również produkt już dopuszczony do obrotu, ale stosowany lub przygotowany w sposób odmienny od postaci dopuszczonej do obrotu lub stosowany we wskazaniu nieobjętym pozwoleniem lub stosowany w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących postaci już dopuszczonych do obrotu.

**Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)** – jest dokumentem przeznaczonym dla fachowego personelu medycznego. Dane zawarte w ChPL są jawne i muszą między innymi określać: nazwę, skład, dane kliniczne (wskazania do stosowania; dawkowanie; przeciwwskazania; specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu; interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji; stosowanie w czasie ciąży lub karmienia piersią; wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych; działania niepożądane; przedawkowanie, w tym jego objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy oraz antidota, właściwości farmakologiczne, dane farmaceutyczne, nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego.

**Compliance** – zakres, w jakim pacjent przestrzega dawkowania i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem [5].

**Concordance** – porozumienie chorego z lekarzem, które prowadzi do aktywnego udziału chorego w procesie terapeutycznym i postępowania zgodnego z ustaloną strategią leczenia [6].

**Dobra Praktyka Kliniczna** (*GCP – ang. Good Clinical Practice*) – zespół uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących etyki i jakości badań naukowych, przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantujących ochronę praw, bezpieczeństwo, dobro uczestników tych badań oraz wiarygodność ich wyników.

**Dobra Praktyka Wytwarzania** (*GMP – ang. Good Manufacturing Practice*) – międzynarodowy system zapewnienia jakości, który gwarantuje, że preparaty są zawsze produkowane i kontrolowane według standardów jakości, odpowiednio do ich zamierzonego użycia i według wymagań zawartych w dokumentacji.

**Filtry cząsteczkowe** – filtry fizyczne zatrzymujące w sposób mechaniczny cząstki o określonej wielkości. Wyróżnia się filtry o średnicy porów 5 $\mu\text{m}$  stosowane np. w celu odfiltrowania cząstek szkła przy pobieraniu leków z ampułek szklanych oraz filtry sterylizacyjne o wielkości porów 0,22 $\mu\text{m}$ . Należy zachować szczególną ostrożność podczas doboru filtra do stosowania z lekami biologicznymi ze względu na możliwość wiązania białek (należy stosować filtry o niskiej zdolności wiązania białek, np. membrany wykonane z polieterosulfonu [PES]).

**Filtr HEPA** (*ang. High Efficiency Particulate Air Filter*) – filtr powietrza o wysokiej skuteczności stosowany podczas sporządzania leków jałowych. Wykazuje skuteczność filtracji co najmniej 99,975%, oznaczoną np. za pomocą testu aerozolu DEHS, DOP lub mgły oleju parafinowego dla cząstek najbardziej penetrujących o wymiarach w zakresie 0,15  $\mu\text{m}$  – 0,3  $\mu\text{m}$ . Filtr spełnia wymagania odpowiednich norm.

**Infuzor** – system infuzyjny wykorzystujący zbiornik wykonany z elastomerów umieszczony w zewnętrznej obudowie o różnym kształcie. Infuzor zapewnia ciągły wlew leku przez zdefiniowany czas z określoną prędkością przepływu wskazaną na urządzeniu.

**Izolator farmaceutyczny** – urządzenie do pracy w warunkach aseptycznych, wykorzystujące technologię ograniczonego dostępu, w celu zapewnienia kontrolowanego miejsca pracy i pełnej ochrony operatora.

**Produkt referencyjny (Komparator)** – jakikolwiek eksperymentalny lub dopuszczony do obrotu produkt leczniczy lub placebo, stosowany w badaniu klinicznym jako substancja porównawcza (w grupie kontrolnej).

**Kontrolowany obszar pracy** – zamknięty obszar pracy skonstruowany, użytkowany i wyposażony w sposób zapewniający właściwy system obiegu i filtracji powietrza w celu redukcji wprowadzania, generowania i zatrzymywania czynników zanieczyszczających. Kontrolowany obszar pracy może być także wykorzystywany w celu ochrony środowiska zewnętrznego przed materiałem w nim przygotowywanym np. szczepionki lub leki cytotoksyczne.

**Kwalifikacja** – oparty na ocenie ryzyka, systematyczny, udokumentowany dowód na to, że wyposażenie i pomieszczenia działają poprawnie, właściwie do przeznaczonych im celów i faktycznie zapewniają oczekiwane wyniki.

**Lek cytotoksyczny** – każdy lek zaklasyfikowany w międzynarodowej klasyfikacji ATC do grup L01 oraz L04AX. Jeżeli lek jest lekiem badanym i nie został jeszcze sklasyfikowany, należy przyjąć zasadę, że każdy lek badany, którego pośrednim lub bezpośrednim celem działania jest nowotwór, podlega takim samym procedurom zapewnienia jakości i bezpieczeństwa jak sklasyfikowane leki cytotoksyczne.

**Ocena ryzyka** – składa się z identyfikacji zagrożeń oraz analizy ryzyka związanego z narażeniem na te zagrożenia. W odniesieniu do sporządzania i podawania leków cytostatycznych ocena ryzyka dotyczy przede wszystkim jakości i bezpieczeństwa. Należy ustalić potencjalne zagrożenia i prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń, które mogą mieć negatywny wpływ na jakość sporządzanych preparatów lub bezpieczeństwo personelu i pacjenta, jednocześnie biorąc pod uwagę konsekwencje lub skutki. Zarządzanie ryzykiem obejmuje stworzenie systemu metod i działań zmierzających do obniżenia ryzyka do poziomu akceptowalnego, przy uwzględnieniu kosztów działania oraz zabezpieczenia się w racjonalny sposób przed jego skutkami.

**Odtwarzanie (rekonstytucja)** – postępowanie w celu umożliwienia podania produktu leczniczego pacjentowi, zgodnie z instrukcją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce przylekowej (dotyczy również leków z importu docelowego i stosowanych w ramach badań klinicznych).

**Opieka farmaceutyczna** – udokumentowany proces, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta.

**Osoba Odpowiedzialna** – kierownik apteki lub wyznaczony przez niego farmaceuta odpowiedzialny za opracowanie i nadzorowanie systemu zapewnienia jakości leku sporządzanego w aptece. Osoba Odpowiedzialna jest zobowiązana m.in. do nadzoru nad jakością surowców, zatwierdzania i wdrażania odpowiednich procedur, okresowego przeglądu raportów wykonania preparatów, kwalifikacji urządzeń, ustalania okresu przydatności sporządzanych preparatów do użycia, ustalania harmonogramu szkoleń.

**Ośrodek badawczy** – miejsce, w którym prowadzone są czynności związane z badaniem klinicznym.

**Placebo** (*łac. placere* – podobać się); oznacza substancję podobną do leku, lecz nie zawierającą jego leczniczych składników, działającą jedynie psychologicznie.

**Postępowanie aseptyczne** – czynności wykonywane w strefie o klasie czystości A. Obejmuje m.in. sporządzanie leku polegające na łączeniu jałowych składników i dozowanie do jałowych opakowań, a także wyjawianie przez sączenie.

**Pomieszczenie czyste** (boks aseptyczny) – pomieszczenie o zdefiniowanej jakości środowiska w zakresie zanieczyszczeń mikrobiologicznych i cząstками stałymi, skonstruowane i użytkowane w taki sposób, aby zredukować wprowadzanie, generowanie i zatrzymywanie czynników zanieczyszczających. Spełnia wymagania ustalone dla określonej klasy czystości (klasy A, B, C, D).

**Sponsor badania** – osoba, przedsiębiorstwo, organizacja lub instytucja odpowiedzialna za rozpoczęcie, zarządzanie lub finansowanie badania klinicznego.

**Strefa krytyczna** – część kontrolowanego obszaru pracy, gdzie pojemniki są otwierane i produkt ma kontakt ze środowiskiem. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne i cząstками stałymi powinno być zredukowane do poziomu właściwego dla zamierzonego wykorzystania.

**System zapewnienia jakości** – suma wszystkich działań ustalonych w celu zapewnienia, aby sporządzane produkty lecznicze miały jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. System zapewnienia jakości powinien być dokumentowany, a jego skuteczność monitorowana.

**System zamknięty** – proces, podczas którego wszystkie etapy postępowania z lekiem (łączenie składników, przenoszenie do strzykawek/opakowań, transport, podawanie pacjentowi, utylizacja) odbywają się bez ekspozycji roztworu na działanie warunków zewnętrznych oraz w sposób uniemożliwiający wydostanie się cząstek leku na zewnątrz. Zamknięta procedura przenoszenia leków wymaga użycia odpowiednich kompatybilnych przyrządów.

**Przyrząd do przenoszenia leków w systemie zamkniętym** (ang. *Closed system drug transfer device*) – przyrząd (np. łącznik do strzykawek, adapter), który w czasie odwarzania leku, jego przenoszenia lub podawania w sposób mechaniczny uniemożliwia przedostawanie się zanieczyszczeń ze środowiska zewnętrznego, a także uniemożliwia wydostawanie się leku niebezpiecznego (również jego par) na zewnątrz.

Potwierdzeniem spełniania wymogów stawianych przyrządom do przenoszenia leków w systemie zamkniętym jest nadany przez amerykańską agencję FDA (FDA – ang. *Food and Drug Administration*) kod ONB. Wszystkie systemy, które posiadają nadany kod ONB spełniają wymogi stawiane przyrządom do zamkniętego rozpuszczania i transferu leków, niezależnie od użytej technologii (bariera fizyczna lub filtracja powietrza).

**Środek dezynfekcyjny i/lub antyseptyczny** – zwykle związek chemiczny, czasami czynnik fizyczny, który niszczy chorobotwórcze drobnoustroje lub inne szkodliwe mikroorganizmy, lecz nie zawsze zabija przetrwalniki wytwarzane przez bakterie oraz grzyby. Dezynfekcji poddaje się przedmioty, powierzchnie, urządzenia. Środek antyseptyczny stosuje się na skórę.

**Środki Ochrony Indywidualnej (SOI)** – elementy ubioru pracownika biorącego udział w procesie sporządzania leków cytotoksycznych, chroniące go przed narażeniem na działanie substancji niebezpiecznej (zgodnie Rozporządzeniem Ministra Gospodarki z dnia 21 grudnia 2005 r. w sprawie zasadniczych wymagań dla środków ochrony indywidualnej, Dz.U. 2005 nr 259 poz. 2173).

**Walidacja** – oparty na ocenie ryzyka, systematyczny, zgodny zasadami GMP udokumentowany dowód, że zdefiniowany proces prowadzi do powtarzalnych wymaganych rezultatów.

**Wynaczynienie** – niezamierzone wydostanie się leku poza naczynie krewionośne do tkanek otaczających lub bezpośrednie nacieczenie tkanek na skutek nieprawidłowego podania leku lub pęknięcia naczynia żylnego, co może prowadzić do miejscowych stanów zapalnych, owrzodzeń i martwicy tkanek.

**Zanieczyszczenie krzyżowe** – zanieczyszczenie materiału lub produktu przez inny materiał lub produkt.

## 5. AKTY PRAWNE DOTYCZĄCE PRZYGOTOWYWANIA LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH W APTECE SZPITALNEJ

Najważniejsze przepisy prawne odnoszące się do usługi farmaceutycznej jaką jest sporządzanie indywidualnych dawek leków cytotoksycznych zawarte są w następujących dokumentach:

- 1. USTAWA PRAWO FARMACEUTYCZNE** z dnia 6 września 2001 roku (t.j. Dz.U. 2017 poz. 2211).
- 2. FARMAKOPEA POLSKA XI (FPXI 2017)** – „Pharmaceutica”, „Leki sporządzane w aptece”, „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających (Wykazy A, B, N)”.
- 3. STANDARDY JAKOŚCIOWE W FARMACJI ONKOLOGICZNEJ (QUAPOS 5)** za- twierdzone przez Europejskie Stowarzyszenie Farmacji Onkologicznej – *European Society of Oncology Pharmacy, ESOP* (2014) oraz Standardy Międzynarodowego Stowarzyszenia Praktyków Farmacji Onkologicznej – *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, ISOPP* (2007) („Journal of Oncology Pharmacy Practice” supp. 13 2007”).
- 4. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA W SPRAWIE WYMAGAŃ DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA GMP** z dnia 9 listopada 2015 roku (Dz.U. 2015 poz. 1979).
- 5. USTAWA O ODPADACH** z dnia 14 grudnia 2012 roku. (Dz.U. 2013 poz. 21).
- 6. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ŚRODOWISKA** z dnia 9 grudnia 2014 roku **W SPRAWIE KATALOGU ODPADÓW** (Dz.U. 2014 poz. 1923).
- 7. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA** z dnia 21 października 2016 roku **W SPRAWIE WYMAGAŃ I SPOSOBÓW UNIESZKODLIWIANIA ODPADÓW MEDYCZNYCH I WETERYNARYJNYCH** (Dz.U. 2016 poz. 1819).
- 8. REZOLUCJE RADY EUROPY:**
  - CM/Res(2016)1 o wymogach dotyczących zapewniania jakości i bezpieczeństwa produktów medycznych przygotowywanych w aptekach na specjalne potrzeby pacjentów.
  - CM/Res(2016)2 o zasadach dobrej praktyki rekonstytucji leków parenteralnych w podmiotach leczniczych.

**9. USTAWA O ZAWODACH PIELĘGNIARKI I POŁOŻNEJ** z dnia 15 lipca 2011 roku  
Dz.U. z 2011 nr 174 poz. 1039.

**10. PRZEWODNIK PIC/S W ZAKRESIE DOBRYCH PRAKTYK DOTYCZĄCYCH SPO-  
RZĄDZANIA LEKÓW W APTEKACH SZPITALNYCH I ZAKŁADOWYCH (PIC/S 2014).**

**11. USTAWA** z dnia 5 grudnia 2008 roku **O ZWALCZANIU I ZAPOBIEGANIU CHO-  
RÓB ZAKAŹNYCH U LUDZI** (Dz.U. 234 p. 1570).

**12. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA** z dnia 6 czerwca 2013 roku **W SPRA-  
WIE BEZPIECZEŃSTWA I HIGIENY PRACY PRZY WYKONYWANIU PRAC ZWIĘ-  
ZANYCH Z NARAŻENIEM NA ZRANIEŃNIE OSTRYMI NARZĘDZIAMI UŻYWANY-  
MI PRZY UDZIELANIU ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH** (Dz.U. z 2013r., poz. 696).

**13. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA** z dnia 24 lipca 2012 roku **W SPRA-  
WIE SUBSTANCJI CHEMICZNYCH, ICH MIESZANIN, CZYNNIKÓW LUB PROCE-  
SÓW TECHNOLOGICZNYCH O DZIAŁANIU RAKOTÓRCZYM LUB MUTAGEN-  
NYM W ŚRODOWISKU PRACY** (Dz.U. 2016 poz. 1117).

**14. FARMAKOPEA STANÓW ZJEDNOCZONYCH** (USP, United States Pharmacopeia)  
Rozdział <797> zatytułowany „Farmaceutyczne sporządzanie sterylnych preparatów”.

**15. PROJEKT REZOLUCJI PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO w sprawie strategicz-  
nych ram UE dotyczących bezpieczeństwa i higieny pracy na lata 2014–2020**  
(2015/2107(INI)).

- 16. ROZPORZĄDZENIA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY:**
- **ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) 2016/425**  
z dnia 9 marca 2016 roku w sprawie środków ochrony indywidualnej oraz  
uchylenia dyrektywy Rady 89/686/EWG,
  - **ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) 2017/745**  
z dnia 5 kwietnia 2017 roku w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrek-  
tywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE)  
nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG,  
in vitro oraz uchylenia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE.
  - **ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) 2017/746**  
z dnia 5 kwietnia 2017 roku w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki  
dziennych, w tym leków cytostatycznych.

W ustawie **PRAWO FARMACEUTYCZNE** (Rozdział 7 art. 86 p. 3) **apteka szpitalna** de-  
finiowana jest jako placówka ochrony zdrowia publicznego, w której osoby upraw-  
nione świadczą usługi farmaceutyczne m.in. przygotowywanie leków w dawkach  
dziennych, w tym leków cytostatycznych.

Wszystkie leki powinny być sporządzane zgodnie z zasadami określonymi jako **Dobra Praktyka Wytwarzania (GMP – ang. Good Manufacturing Practice)**. Takie zasady w odniesieniu do leków sporządzanych w aptece zawarte są w tekstach farmakopealnych: w FP XI w monografii „Pharmaceutica” oraz „Leki sporządzane w aptece”, a w Farmakopei Amerykańskiej (USP 39) w rozdziale „<797> Pharmaceutical Compounding–Sterile Preparation”. Należy również odnosić się do zasad opracowanych przez Pharmaceutical Inspection Convention (Przewodnik PIC/S). Zasady te oparte są na wytycznych opracowanych dla przemysłu farmaceutycznego i zawartych w Rozporządzeniu MZ w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania GMP.

Dobra Praktyka Wytwarzania jest częścią systemu zapewnienia jakości, który gwarantuje, że preparaty są zawsze produkowane i kontrolowane według standardów jakości, odpowiednio do ich zamierzonego użycia i według wymagań zawartych w dokumentacji.

Podstawowe wymagania GMP:

- odpowiednio wykwalifikowany i wyszkolony personel,
- odpowiednie pomieszczenia, przystosowane do rodzaju przeprowadzanych działań, rozmieszczone i zaprojektowane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia błędów oraz wpływu niepożądanych czynników na jakość produktu,
- zatwierdzone pisemne procedury i instrukcje,
- kontrola jakości i stałe monitorowanie procesu,
- krytyczne etapy procesów muszą być walidowane.

Ważnym elementem nowoczesnego systemu jakości jest ocena ryzyka (patrz definicje). Ocena ryzyka w odniesieniu do leku sporzązanego w aptece ma na celu ustalenia poziomu systemu jakości, jaki należy zastosować w zależności od rodzaju sporządzanych preparatów, ich ilości, drogi podania.

Według **Rezolucji Rady Europy CM/Res(2016)1** o wymogach dotyczących zapewniania jakości i bezpieczeństwa produktów medycznych przygotowywanych w aptekach na specjalne potrzeby pacjentów wyróżnia się dwie kategorie leków klasyfikowane na podstawie oceny ryzyka:

- leki „**wysokiego ryzyka**” – odtwarzanie leków musi odbywać się w aptece szpitalnej,
- leki „**niskiego ryzyka**” – odtwarzanie leków może być dokonywane na oddziałach szpitalnych.

Ocena ryzyka leku aptecznego powinna brać pod uwagę:

- postać farmaceutyczną,
- dawkę leku,
- drogę podania,
- przygotowywaną ilość,

- efekt farmakologiczny produktu leczniczego dla przewidzianego sposobu podania,
- indeks terapeutyczny,
- typ procesu przygotowania,
- sposób użycia.

**Ocena ryzyka** związanego z przygotowaniem leku do podania powinna obejmować:

- a. złożoność procesu i dostępność odpowiednich instrukcji:
  - złożoność procesu odtworzenia, np. ilość etapów tego procesu,
  - instrukcje sporządzenia, które definiują i dokumentują kolejne kroki w procesach odtworzenia dla różnych produktów.
- b. miejsce, wyposażenie oraz zastosowanie szczególnych działań zabezpieczających dla stanowiska wytwarzania leków recepturowych pod względem zachowania norm i procedur dobrej praktyki wytwarzania,
- c. rodzaj produktu,
- d. odpowiednie wykształcenie i szkolenie.

W oparciu o ocenę ryzyka placówka służby zdrowia powinna zdecydować i udokumentować, które produkty:

- powinny być odtwarzane w aptekach,
- mogą być odtwarzane na oddziałach szpitalnych, w tym przypadku:
  - ✓ farmaceuta powinien zatwierdzić pisemnie procedury,
  - ✓ zapewnić, aby personel biorący udział w odtworzeniu produktu był odpowiednio przeszkolony.

Rezolucja Rady Europy **CM/Res(2016)2** o zasadach dobrej praktyki rekonstytucji leków parenteralnych w podmiotach leczniczych podaje listę kontrolną identyfikacji, oceny i ograniczenia ryzyka związanego z odtwarzaniem produktu leczniczego na oddziałach szpitalnych. Celem tego narzędzia jest udokumentowanie procesu decyjnego oraz jednoznaczne wskazanie czy dany lek może być odtwarzany w warunkach oddziału szpitalnego. Poniżej przedstawiona jest zaproponowana lista-ankieta oraz instrukcja dotycząca przygotowania takiego dokumentu.

#### **Instrukcja użycia listy kontrolnej:**

1. Wszystkie rodzaje ryzyka związanego z odtworzeniem leku (lub grupy podobnych leków) w warunkach danego oddziału powinny zostać zidentyfikowane i oznaczone w tabeli poprzez zaznaczenie pola "TAK".
2. Na podstawie przeprowadzonej oceny ryzyka, tj. zidentyfikowanego ryzyka, wdrożonych metod ograniczenia ryzyka, ordynator lub kierownik oddziału razem z dedykowanym farmaceutą powinni jednoznacznie ustalić, czy dany lek lub grupa leków są odpowiednie do odtworzenia w warunkach oddziału. Decyzja powinna posiadać uzasadnienie zamieszczone na końcu drukowanej wersji oceny.

3. Ocenę przeprowadza farmaceuta. Farmaceuta wpisuje swoje nazwisko jako osoby dokonującej oceny oraz uzupełnia listę o datę przeprowadzenia oceny.
4. Ocena ryzyka (lista kontrolna) powinna zostać podpisana przez ordynatora lub kierownika oddziału oraz osobę nadzorującą przebieg oceny.
5. Ocena ryzyka powinna podlegać weryfikacji (zalecane raz w roku). Datę przeprowadzenia następnej weryfikacji należy dodać do dokumentu oceny.
6. Kopia ukończonej oceny ryzyka leków odtwarzanych na oddziale powinna być dostępna w dokumentacji oddziału oraz w aptece.
7. Nieaktualne wersje oceny ryzyka powinny zostać oznaczone jako nieobowiązujące i podlegają archiwizacji.

**LEKI NIEBEZPIECZNE POWINNY BYĆ ZAWSZE PRZYGOTOWANE W APTECE**

**Lista kontrolna identyfikacji, oceny i ograniczenia ryzyka  
związanego z odtwarzaniem produktu leczniczego  
na oddziałach szpitalnych Rezolucja CM/Res(2016)2.**

<b>Produkt leczniczy:</b>	<b>Oddział:</b>	<b>Osoba dokonująca oceny:</b>	<b>Data:</b>																											
<b>Podpis Ordynatora/ Kierownika Oddziału</b>		<b>Podpis Kierownika Apteki</b>	<b>Data następnej weryfikacji:</b>																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 80%;"><b>I. Ryzyko</b></th> <th style="width: 10%;"><b>Ocena</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Ryzyko powiązane z produktem</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>A1</td> <td>Czystość mikrobiologiczna</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>A1</td> <td>Czy proces przygotowania jest złożony? – czy wykonywane jest więcej niż pięć czynności aseptycznych? – czy podczas rekonstytucji należy wykonać czynności złożone, np. przeniesienie leku ze strzykawki do strzykawki, sączenie?</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>Czy lek może stanowić pożywkę dla wzrostu bakterii (np. propofol)?</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td>Czy proces rekonstytucji przeprowadzany jest z użyciem otwartego systemu?</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>A4</td> <td>Czy przygotowany lek będzie przechowywany (nie będzie zużyty od razu)?</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td><b>Właściwe przygotowanie</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>Czy proces odtwarzania wymaga użycia koncentratu leku?</td> <td>TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					<b>I. Ryzyko</b>	<b>Ocena</b>	A	Ryzyko powiązane z produktem	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	A1	Czystość mikrobiologiczna	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	A1	Czy proces przygotowania jest złożony? – czy wykonywane jest więcej niż pięć czynności aseptycznych? – czy podczas rekonstytucji należy wykonać czynności złożone, np. przeniesienie leku ze strzykawki do strzykawki, sączenie?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	A2	Czy lek może stanowić pożywkę dla wzrostu bakterii (np. propofol)?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	A3	Czy proces rekonstytucji przeprowadzany jest z użyciem otwartego systemu?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	A4	Czy przygotowany lek będzie przechowywany (nie będzie zużyty od razu)?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>	B	<b>Właściwe przygotowanie</b>		B1	Czy proces odtwarzania wymaga użycia koncentratu leku?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
	<b>I. Ryzyko</b>	<b>Ocena</b>																												
A	Ryzyko powiązane z produktem	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
A1	Czystość mikrobiologiczna	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
A1	Czy proces przygotowania jest złożony? – czy wykonywane jest więcej niż pięć czynności aseptycznych? – czy podczas rekonstytucji należy wykonać czynności złożone, np. przeniesienie leku ze strzykawki do strzykawki, sączenie?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
A2	Czy lek może stanowić pożywkę dla wzrostu bakterii (np. propofol)?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
A3	Czy proces rekonstytucji przeprowadzany jest z użyciem otwartego systemu?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
A4	Czy przygotowany lek będzie przechowywany (nie będzie zużyty od razu)?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												
B	<b>Właściwe przygotowanie</b>																													
B1	Czy proces odtwarzania wymaga użycia koncentratu leku?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>																												

B2	<p>Czy proces odtwarzania wymaga przeprowadzenia skomplikowanych obliczeń?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– czy obliczenia wymagają przeprowadzenia więcej niż jednej operacji (np. podwójne lub kilkakrotne rozcięczenie);</li> <li>– czy obliczenia wymagają przeliczenia dawki w celu poprawnego podania, np. mg/kg/h (nie dotyczy obliczenia dawki leku w oparciu o masę ciała, które są częścią procesu przepisywania leku przez lekarza);</li> <li>– czy wymagane jest przeliczenie jednostek (np. mg na mmol lub % na mg);</li> <li>– czy obliczenia wymagają działań na ułamkach, np. mg/h lub mg/dobę.</li> </ul>	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
B3	Czy odtwarzany lek jest w postaci proszku, liofilizatu, zawiesiny lub emulsji?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
B4	<p>Czy rekonstytucja wymaga użycia części fiolki/ampułki albo więcej niż jednej fiolki/ampułki? np. „należy pobrać 5ml z fiolki 10ml” lub „użyć czterech fiolek po 5ml”, aby uzyskać żądaną dawkę.</p>	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
C	Narażenie personelu	
C1	<p>Czy lek jest cytotoksyczny? Czy procedura odtworzenia wymaga wykorzystania techniki aseptycznej, przestrzegania zasad higieny, zastosowania jakichkolwiek środków ochrony indywidualnej? Czy procedura odtworzenia wymaga podwójnej kontroli? Czy lek powinien zostać zużyty natychmiast? Czy lek wymaga odtworzenia przez wykwalifikowany personel farmaceutyczny?</p>	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
C2	Czy lek jest niebezpieczny z innego powodu? (np. leki biologiczne)	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
D	Ryzyko związane z aktywnością farmakologiczną leku	
D1	Czy odtwarzany lek posiada wąski indeks terapeutyczny? Np. insuliny, opiaty.	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
E	Inne ryzyko nie wykazane powyżej	
E1	Proces rekonstytucji wymaga więcej czasu niż dla innych leków	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
E2	Produkt wymaga szczególnych warunków przygotowania i przechowywania ze względu na stabilność substancji czynnej (np. przeciwciąża monoklonalne)	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
<b>II. Wdrożone metody ograniczające ryzyko</b>		
a	Lek jest dostępny w formie RTA (gotowy do podania) lub RTU (gotowy do użycia)?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
b	Dostępny jest najprostszy z możliwych zakresów stężeń/dawek/postaci leku podawanego pozajelitowo?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
c	Dostępna jest najbardziej odpowiednia wielkość fiolki/ampułki oraz stężenie leku?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
d	Czy używane jest urządzenie konwertujące otwarty system przygotowania w system zamknięty?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>

e	Czy wdrożona jest niezależna kontrola drugiej osoby lub dostępne jest oprogramowanie kontrolujące przygotowaną dawkę leku?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
f	Czy dostępne są narzędzia do obliczania dawki? np. tabele dostosowania dawki do masy ciała pacjenta?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
g	Czy dostępne jest dodatkowe wsparcie podczas przygotowania leków pozajelitowych wysokiego ryzyka?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
h	Czy dostępny jest sprzęt ochronny np. izolator?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
i	Czy dostępne są wydrukowane etykiety na lek?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
j	Czy dostępne są procedury na wypadek stosowania leku poza wskazaniami?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
k	Czy dostępny jest formularz monitorowania infuzji leku?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
l	Czy spełnione są wszystkie wymagania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub ulotce przylekowej?	TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
<b>III. Decyzja:</b> Czy preparat może być odtwarzany w warunkach oddziału?		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Uzasadnienie decyzji:		

Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego określają również wymagania w stosunku do wyrobów medycznych oraz środków ochrony indywidualnej. Jeżeli dany przedmiot, urządzenie lub wyrób stosowany jest w celu ochrony pracownika, powinien być on certyfikowany zgodnie z zasadami określonymi w Rozporządzeniu (UE) 2016/425.

## 6. PERSONEL

W aptece, w której sporządzane są preparaty farmaceutyczne, powinien być wdrożony system zapewnienia jakości (patrz rozdział 9.4). Osoba sporządzająca jest odpowiedzialna za przygotowanie preparatu o odpowiedniej jakości, w odpowiednim i właściwie oznakowanym opakowaniu. Odpowiedzialność farmaceuty w zakresie przygotowywania leków w aptece polega na sporządzeniu preparatu zgodnie z receptą/zleceniem oraz intencjami przepisującego i na wydaniu go zgodnie z wymogami ustalonymi przez odpowiednie regulacje [3].

Zgodnie z zasadami zapewnienia jakości określonymi w Farmakopei Polskiej XI, spośród personelu sporządzającego preparaty farmaceutyczne należy wyznaczyć farmaceutę, który będzie dodatkowo pełnił funkcję osoby odpowiedzialnej za system zapewnienia jakości (Osoba Odpowiedzialna).

**Osoba Odpowiedzialna** zobowiązana jest w szczególności do:

- a) opracowania i nadzorowania systemu zapewnienia jakości;
- b) wycofywania z użycia substancji i opakowań niespełniających wymagań odpo-wiedniej jakości,
- c) zatwierdzania i wdrażania właściwych procedur, w tym zapobiegających zanieczyszczeniu krzyżowemu, gdy preparat wytwarzany jest z substancjami wymagającymi zachowania specjalnej ostrożności;
- d) okresowego przeglądu raportów wykonania preparatów;
- e) ustalania harmonogramów szkoleń oraz innych działań, jak np. przeglądy wypo-sażenia, kalibracje przyrządów pomiarowych, kontrole i kwalifikacje urządzeń;
- f) ustalania okresu przydatności do użycia sporządzanych preparatów;
- g) stałego poszerzania swojej wiedzy przez uczestnictwo w kształceniu ciągłym, seminariach, konferencjach, przez studiowanie odpowiedniego piśmiennictwa oraz zasięganie rad u osób posiadających odpowiednią wiedzę.

### 6.1 OSOBY MAJĄCE KONTAKT Z LEKAMI CYTOTOKSYCZNYMI W APTECE

#### **Personel farmaceutyczny:**

- farmaceuci,
- technicy farmaceutyczni w granicach swoich uprawnień zawodowych,
- stażyści i studenci wydziałów farmaceutycznych,
- farmaceuci niezatrudnieni w danej jednostce, biorący udział w szkoleniach.

**Personel niefarmaceutyczny:**

- apteczny personel pomocniczy,
- personel sprzątający,
- pracownicy magazynowi,
- pracownicy transportu.

Na niebezpieczeństwa związane z lekiem cytotoksycznym narażone są nie tylko osoby uczestniczące w przygotowaniu leków. Narażenie może dotyczyć personelu farmaceutycznego i niefarmaceutycznego, dlatego analiza ryzyka i procedury zapewnienia bezpieczeństwa muszą obejmować cały personel, który potencjalnie może mieć kontakt z lekiem niebezpiecznym.

## **6.2 OSOBY UCZESTNICZĄCE W PRZYGOTOWYWANIU LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH**

Za przygotowywanie leków cytotoksycznych odpowiedzialność ponosi farmaceuta. Osoby sporządzające preparaty farmaceutyczne powinny postępować zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi i wytycznymi.

W przygotowaniu może uczestniczyć tylko personel farmaceutyczny posiadający odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w pracy w warunkach aseptycznych oraz przeszkolony w zakresie postępowania z substancjami niebezpiecznymi. Personel ten musi posiadać wiedzę o systemie zarządzania jakością w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego (CPLC). Personel sporządzający leki przeciwnowotworowe podlega obowiązkowemu, systematycznemu szkoleniu i ocenie umiejętności w zakresie czynności wykonywanych w warunkach aseptycznych. Ocena umiejętności pracownika polega na przeprowadzeniu testu symulacji procesu aseptycznego z użyciem odpowiedniego podłoża hodowlanego, zgodnie z wymaganiami FPXI. Należy dokumentować przeprowadzenie ocen okresowych. Ocena powinna być uzupełniana regularną obserwacją sposobu postępowania pracownika dokonywaną przez Osobę Odpowiedzialną. Efektem tych działań ma być pewność, że osoba sporządzająca preparat jałowy wykonuje go prawidłowo, nie dopuszczając do skażenia mikrobiologicznego lub innego zanieczyszczenia.

Zalecenia dotyczące zakresu szkoleń przedstawiono w rozdziale 8.

Zaleca się, aby farmaceuci pracujący w CPLC mieli ukończony kurs specjalistyczny z zakresu farmacji onkologicznej.

Dla zapewnienia bezpieczeństwa przygotowania leków cytotoksycznych przy jednym stanowisku pracy (komora laminarna) muszą pracować dwie osoby: operator i pomocnik.

Zaleca się, aby czas pracy w warunkach aseptycznych nie przekraczał 5 godzin dziennie, a praca operatora bez przerwy nie trwała dłużej niż 2 godziny.

Liczba osób potencjalnie narażonych na niebezpieczeństwo powinna być ograniczona do minimum. Apteka powinna posiadać dostatecznie liczny i wyszkolony zespół pracowników fachowych, aby zapewnić ich rotację w pracowni leku cytotoksycznego. System rotacji powinien być uzgodniony w porozumieniu z dyrekcją jednostki.

Farmaceuta nadzorujący pracę w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego jest zobowiązany w szczególności do [3]:

- a) sprawdzania prawidłowości zapisów recepty i ustalenia sposobu sporządzania leku, z uwzględnieniem oceny ryzyka;
- b) bieżącego zatwierdzania lub odrzucania wszystkich składników i materiałów, w tym materiałów opakowaniowych oraz etykiet;
- c) oceny prawidłowości warunków i sposobu wykonania preparatu;
- d) zatwierdzania sporzązonego preparatu o odpowiedniej jakości;
- e) niedopuszczania do wykonywania leku przez osoby nieuprawnione.

Zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania, podczas sporządzania aseptycznego konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w sporządzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą powodować rozsiewanie ponad standardowej liczby lub typów zanieczyszczeń. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Osoba odpowiedzialna decyduje o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

### 6.3 WYKLUCZENIE OD PRACY

Osoby podlegające wykluczeniu przy sporządzaniu leków cytotoksycznych i innych leków niebezpiecznych:

- kobiety w ciąży i karmiące,
- z nieprawidłowymi wynikami badań okresowych do czasu uzyskania zdolności do pracy,
- z infekcją dróg oddechowych lub zakażeniami skórnymi,
- leczone lekami immunosupresyjnymi.

## 7. BEZPIECZNE ŚRODOWISKO PRACY

Uważa się, że **każdy kontakt** z lekami cytotoksycznymi może być niebezpieczny, dlatego też konieczne jest przestrzeganie określonych zasad bezpieczeństwa.

Zadaniem pracodawcy jest zapewnienie bezpiecznego środowiska pracy dla personelu.

Zadanie to powinno być realizowane poprzez:

- odpowiednie warunki lokalowe,
- odpowiednie wyposażenie pracowni,
- odpowiedniej jakości wyroby medyczne (opakowania, urządzenia do pracy w systemie zamkniętym) i środki ochrony indywidualnej,
- pisemne procedury,
- szkolenia,
- wstępne badania pracowników przed podjęciem pracy w pracowni,
- badania okresowe pracowników – częstotliwość i zakres badań okresowych powinny być ustalone w porozumieniu z lekarzem medycyny pracy oraz inspektorem BHP z uwzględnieniem szczególnych warunków pracy w CPLC:
  - ✓ morfologia krwi – jeden raz w roku,
  - ✓ testy czynnościowe nerek i wątroby – jeden raz w roku,
  - ✓ dodatkowe badania lekarskie na wniosek pracownika powinny być przeprowadzone, jeżeli uzna on, że poniosł szkodę związaną z wykonywaną pracą,
  - ✓ zaleca się przeprowadzenie badań na obecność leków cytotoksycznych lub ich metabolitów w moczu pracownika (np. cyklofosfamidu, ifosfamidu, 5-fluorouracylu)

Zaleca się również okresową kontrolę skażenia środowiska pracy (np. *blaty robocze, komora laminarna, podłoga*).

### 7.1 OCENA RYZYKA NARAŻENIA PERSONELU NA CZYNNIKI CHEMICZNE W ŚRODOWISKU PRACY

Zgodnie rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanego z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych, pracodawca jest zobowiązany do ustalenia jakie czynniki chemiczne występują w środowisku pracy i stwarzają zagrożenie dla pracowników oraz do dokonywania i dokumentowania oceny ryzyka zawodowego powodowanego przez te czynniki.

Cel oceny ryzyka zawodowego:

- zapobieganie ryzyku zawodowemu na stanowisku pracy,
- zapewnienie ciągłej poprawy bezpieczeństwa i higieny pracy,
- zapewnienie pracownikom informacji i szkoleń.

Przy dokonaniu oceny ryzyka narażenia personelu należy uwzględnić:

- niebezpieczne właściwości czynnika chemicznego (klasyfikacja substancji czynnej do odpowiedniej kategorii toksyczności),
- informacje dotyczące efektów szkodliwych dla zdrowia człowieka i środowiska oraz zaleceń bezpiecznego stosowania czynnika chemicznego, przede wszystkim informacje zawarte w karcie charakterystyki substancji niebezpiecznej,
- drogi przedostania się substancji do organizmu pracownika w warunkach narażenia zawodowego (wziewna, skórna, pokarmowa),
- czynniki i/lub wykonywane czynności, przy których może dochodzić do narażenia,
- wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy i dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (jeżeli są ustalone\*),
- częstotliwość stosowania substancji,
- rzeczywisty czas narażenia pracownika,
- stosowany sprzęt, środki ochrony indywidualnej oraz skuteczność innych działań zapobiegawczych,
- opinie lekarzy medycyny pracy i wyniki badań lekarskich pracowników,
- rodzaj i ilość stosowanych czynników chemicznych.

\*) aktualnie w Polsce brak jest ustalonych norm – w Niemczech przyjmuje się, że maksymalne dopuszczalne skażenie lekiem cytotoksycznym to  $0,1 \text{ ng}/\text{cm}^2$  powierzchni.

## 7.2 KLASYFIKACJA LEKÓW NIEBEZPIECZNYCH

Wszystkie leki niebezpieczne powinny zostać sklasyfikowane w zależności od ich właściwości oraz powinny być wpisane na **listę substancji niebezpiecznych** znajdujących się w szpitalu. Powyższa lista powinna być uaktualniana co najmniej raz w roku.

### 7.2.1 Klasyfikacja substancji wg IARC

**Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem** (ang. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) – agenda WHO opracowała klasyfikację czynników i substancji rakotwórczych.

Ustalono cztery grupy substancji, w zależności od właściwości rakotwórczych dla ludzi.

**Tabela 1.** Klasyfikacja substancji niebezpiecznych wg IARC

Kategoria	Opis	Liczba substancji*	Przykłady
<b>Grupa 1</b>	substancje rakotwórcze dla człowieka	120	<i>azatiopryna, busulfan, cyklofosfamid, chlorambucil, melfalan, treosulfan, tiotepa, etopozyd, etopozyd w połączeniu z cisplatiną i bleomycyną, tamoksifen, arszenik i nieorganiczne związki arsenu</i>
<b>Grupa 2A</b>	substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka	81	<i>azacydyna, karmustyna, cisplatyna, dokosubicyna, tenipozyd, prokarbazyna,</i>
<b>Grupa 2B</b>	substancje możliwie rakotwórcze dla człowieka	299	<i>amsakryna, bleomycyna, dakarbazyna, daunomycyna, mitoksantron, mitomycyna C</i>
<b>Grupa 3</b>	substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka	502	<i>5-fluorouracyl, 6-merkaptopuryna, ifosfamid, metotreksat, hydroksymocznik, winblastyna, winkrystyna</i>
<b>Grupa 4</b>	substancje prawdopodobnie nierakotwórcze dla człowieka	1	<i>kaprolaktam</i>

\*) aktualizacja: 24.06.2016

Aktualna lista substancji sklasyfikowanych według określonych kryteriów IRAC jest dostępna w *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)

### 7.2.2 Klasyfikacja substancji wg NIOSH

W 2016 roku, amerykański **Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy** (ang. *The National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH*) opublikował aktualizację listy leków niebezpiecznych spełniających określone kryteria definicji.

Zgodnie z definicją NIOSH do leków niebezpiecznych zaliczamy leki, które posiadają co najmniej jedną z następujących właściwości:

- rakotwórczość,
- teratogenność,
- toksyczność rozwojową lub rozrodczą u ludzi,
- działanie toksyczne małych dawek leku na narządy u ludzi lub zwierząt,
- genotoksyczność,
- oraz nowe badane substancje lecznicze potencjalnie niebezpieczne lub o strukturze zbliżonej do stosowanych w praktyce klinicznej leków niebezpiecznych.

Lista leków niebezpiecznych wg NIOSH jest opracowana przez grono specjalistów i regularnie aktualizowana. NIOSH podaje nie tylko identyfikację zagrożeń związanych z danym lekiem, ale także rodzaj środków ochronnych jakie powinny być zastosowane.

Rzeczywiste zagrożenie dla pracownika służby zdrowia zależy od tego jakie czynności oraz manipulacje wykonuje z danym lekiem, jak często ma z nim kontakt oraz jakie rodzaje zabezpieczeń i indywidualne środki ochrony stosuje np.:

- wydawanie pojedynczej dawki leku doustnego stwarza bardzo małe ryzyko zagrożenia dla pracownika – stąd jedna para rękawiczek ochronnych jest wystarczająca,
- wielokrotne fasowanie indywidualnych dawek doustnych, kruszenie, dzieLENie tabletek może stanowić większe ryzyko narażenia pracownika oraz skażenia miejsca pracy, jeśli nie są wdrożone odpowiednie środki bezpieczeństwa. W przypadkach, kiedy nie ma dostępu do komory laminarnej klasy II lub izolatora farmaceutycznego, wówczas powinny być zastosowane: podwójne rękawice, fartuch ochronny, ochrona dróg oddechowych (maski filtrujące P2/P3), jednorazowa mata w celu ochrony stanowiska pracy,
- przygotowywanie dożylnych leków przeciwnowotworowych zazwyczaj stwarza większe ryzyko narażenia dla pracownika. Wówczas oprócz podwójnej pary rękawic ochronnych oraz kombinezonu/fartucha ochronnego wymagane jest stosowanie odpowiedniego wyposażenia takiego jak komora laminarna klasy II lub izolator farmaceutyczny, z wykorzystaniem zamkniętych systemów do przenoszenia leków.

Wykaz leków niebezpiecznych (wg NIOSH 2016) obejmuje ponad 200 pozycji, w tym:

- Leki przeciwnowotworowe
- Przeciwciała monoklonalne
- Leki immunosupresyjne
- Antybiotyki
- Leki przeciwwirusowe
- Leki hormonalne
- Leki produkowane metodami inżynierii genetycznej
- Leki genetyczne i hormonalne.

Pełna lista leków niebezpiecznych sklasyfikowanych według NIOSH jest dostępna na stronie: <http://www.cdc.gov/niosh>.

**Tabela 2.** Klasyfikacja leków niebezpiecznych według NIOSH

Kategoria	Opis	Liczba substancji	Przykłady
<b>Grupa 1</b>	Leki przeciwnowotworo-wie, w tym leki posiadają-ce wytyczne producenta dotyczące bezpiecznego postępowania (MSHG)*	116	<i>afatinib, aksytinib, amsakryna, bendamustyna, bleomycyna, karboplatyna, carfilzomib, cisplatyna, cyklofosfa-mid, dasatinib, epirubicyna, etopozyd, 5-fluorouracyl, imatinib, nilotynib, thiotepa, paklitaksel, pertuzumab, pomalidomid, regorafenib, wemu-rafenib</i>
<b>Grupa 2</b>	Leki NIE- przeciwnowo-tworowe, które spełnia-ją jedno lub więcej z kry-te里erów definicji NIOSH dla leków niebezpiecznych oraz posiadające wytycz-ne producenta dotyczące bezpiecznego postępo-wania (MSHG*)	52	<i>azatiopryna, karbamazepina, chlor-amfenikol, cyklosporyna, dektrazo-ksan, estradiol, gancyklowir, lena-lidomid, liraglutyd, mipomersen, mykofenolan mofetilu, progesteron, spironolakton, sirolimus, takrolimus, talidomid, zydowudyna</i>
<b>Grupa 3</b>	Leki NIE – przeciwnowo-tworowe mające głównie wpływ na układ rozrodczy	49	<i>flukonazol, macitentant, misoprostol, oksytocyna, kwas walproinowy, pamidroniat, rocigutat, tretinoina, warfary-na, worikonazol, kwas zoledronowy</i>

Aktualizacja: 09.2016; podkreśleniem oznaczono leki dodane do listy w roku 2016.

\*MSHG – z ang. *Manufacturer's Safe Handling Guidance* – zalecenia producenta dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem. W USA informacje te znajdują się w jednej z sekcji ulotki przyleko-wej. W UE wytyczne producenta z zakresu bezpiecznego postępowania z lekiem i koniecznych do zastosowania środków ochrony mogą znajdować się w sekcji 6.6 Karty Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### 7.2.3 Wykaz substancji cytotoksycznych należących do WYKAZU A wg FP XI

1. Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas
2. Bleomycini sulfas
3. Busulfanum
4. Carboplatinum
5. Chlorambucilum
6. Carmustinum
7. Cisplatinum
8. Cladribinum
9. Cyclophosphamidum
10. Cytarabinum
11. Dacarbazinum
12. Daunorubicini hydrochloridum
13. Doxorubicini hydrochloridum
14. Epirubicini hydrochloridum

15. Etoposidum
16. Fludarabini phosphas
17. Fluorouracilum
18. Gefitinibum
19. Gemcitabini hydrochloridum
20. Hydroxycarbamidum
21. Imatinibi maleas
22. Irinotecani hydrochloridum trihydricum
23. Lomustinum
24. Mercaptopurinum
25. Methotrexatum
26. Mitomycinum
27. Mitoxantroni hydrochloridum
28. Oxaliplatinum
29. Paclitaxelum
30. Temozolomidum
31. Vinblastini sulfas
32. Vincristini sulfas

#### **7.2.4 Klasyfikacja leków niebezpiecznych w Polsce**

W Polsce klasyfikację substancji o działaniu rakotwórczym i mutagennym określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (Dz.U. 2012 poz. 890) w brzmieniu zmienionym w dniu 24 lipca 2015 roku (Dz.U. 2015 poz. 1090).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, do wykazu substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, zaliczmy substancje chemiczne **spełniające kryteria klasyfikacji** jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B. Klasyfikacji do odpowiednich kategorii dokonuje się zgodnie z zasadami określonymi w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 roku. Podczas klasyfikacji ocenia się właściwości fizykochemiczne, toksyczność, skutki dla zdrowia człowieka, skutki oddziaływania na środowisko. W tabeli 3 przedstawiono klasyfikację na podstawie analizy skutków specyficznych dla zdrowia człowieka.

**Tabela 3.** Klasyfikacja substancji o działaniu rakotwórczym i mutagennym w Polsce i w UE

<b>I. Substancje rakotwórcze</b>	
<b>Kategoria 1</b>	Substancje, co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka. Kategoria 1 zawiera dwie podkategorie – 1A i 1B.
<b>Kategoria 1A</b>	Substancje, które posiadają potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przed wszystkim na danych dotyczących ludzi.
<b>Kategoria 1B</b>	Substancje, co do których zakłada się, że ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.
<b>Kategoria 2</b>	Substancje, co do których podejrzewa się, że są rakotwórcze dla człowieka.
<b>II. Substancje mutagenne</b>	
<b>Kategoria 1</b>	Substancje, co do których wiadomo, że wywołują dziedziczne mutacje lub które uważa się za wywołujące dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi. Substancje, co do których wiadomo, że wywołują dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi. Kategoria 1 zawiera dwie podkategorie – 1A i 1B.
<b>Kategoria 1A</b>	Klasyfikacja w kategorii 1A oparta jest na pozytywnych dowodach pochodzących badań epidemiologicznych przeprowadzanych u ludzi.
<b>Kategoria 1B</b>	Klasyfikacja w kategorii 1B oparta jest na: <ul style="list-style-type: none"> <li>– pozytywnym wyniku/wynikach badań dziedzicznej mutagenności komórek rozrodczych ssaków <i>in vivo</i>; lub</li> <li>– pozytywnym wyniku/wynikach badań mutagenności komórek somatycznych ssaków <i>in vivo</i>, w połączeniu z pewnymi dowodami na to, iż substancja może potencjalnie powodować mutacje komórek rozrodczych; lub</li> <li>– pozytywnych wynikach z badań wykazujących skutki mutagenne w komórkach rozrodczych u ludzi bez wykazywania, że są to zmiany dziedziczone; na przykład, wzrost częstotliwości występowania aneuploidów w męskich komórkach rozrodczych u osób narażonych na działanie substancji.</li> </ul>
<b>Kategoria 2</b>	Substancje dające powody do niepokoju u ludzi z uwagi na możliwość wywołania dziedzicznych mutacji w komórkach rozrodczych u ludzi.
<b>III. Substancje działające szkodliwie na rozrodczość:</b>	
<b>Kategoria 1</b>	Substancje działające szkodliwie na rozrodczość u ludzi, lub co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi. Kategoria 1 zawiera dwie podkategorie – 1A i 1B.
<b>Kategoria 1A</b>	Substancje działające szkodliwie na rozrodczość u ludzi. Klasyfikacja substancji w kategorii 1A jest w dużej mierze oparta na dowodach z badań ludzi.
<b>Kategoria 1B</b>	Substancje, co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi. Klasyfikacja substancji w kategorii 1B jest w dużej mierze oparta na danych z badań przeprowadzonych na zwierzętach.
<b>Kategoria 2</b>	Substancje, co do których podejrzewa się, że działają szkodliwie na dla rozrodczość u ludzi.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia nie podaje szczegółowych nazw leków niebezpiecznych, a tylko kryteria ich klasyfikacji. Podstawą klasyfikacji jest ocena całkowitego ciężaru dostępnych dowodów. W ramach klasyfikacji wykorzystane mogą być dane uzyskane z wcześniej wykonanych badań, informacje z piśmiennictwa naukowego oraz informacje wynikające z praktyki, w tym uzyskane od specjalistów z zakresu bezpieczeństwa i higieny pracy. Ponadto, pod uwagę bierze się również zweryfikowane naukowo wyniki analiz struktura-aktywność biologiczna i ocenę ekspertów.

### 7.2.5 Stanowisko Parlamentu Europejskiego

Parlament Europejski w rozporządzeniach (patrz rozdział 5 Akty Prawne):

- podkreśla, że ochrona pracowników przed narażeniem na kontakt z substancjami rakotwórczymi, mutagennymi oraz działającymi szkodliwie na rozrodczość jest niezmiernie ważna,
- wskazuje, że zachodzi konieczność wprowadzenia bardziej rygorystycznej ochrony pracowników, z uwzględnieniem nie tylko okresów narażenia, lecz także różnych rodzajów chemicznych i/lub toksycznych substancji, na których działanie są narażeni,
- wskazuje, że wielu pracowników służby zdrowia jest narażonych na kontakt z niebezpiecznymi substancjami chemicznymi w miejscu pracy,
- wzywa do zadbania o to, aby wszyscy pracownicy pośrednio lub bezpośrednio używający ostrych narzędzi medycznych lub uczestniczący w ich usuwaniu byli odpowiednio chronieni.

## 8. SZKOŁENIA

Celem szkoleń jest zapewnienie personelowi wiedzy teoretycznej i umiejętności praktycznych w zakresie prawidłowego postępowania z lekiem cytostatycznym. Za harmonogram szkoleń odpowiada Osoba Odpowiedzialna lub Kierownik apteki. Szkolenia wewnętrzne dotyczą personelu z różnych grup zawodowych, natomiast szkolenia zewnętrzne wymagane są przede wszystkim dla farmaceutów, a w szczególności dla Osoby Odpowiedzialnej.

- Szkolenia przeprowadzać należy w zależności od potrzeb dotyczących konkretnej grupy pracowników.
- Szkolenie wymaga zaplanowania czasu i treści. Powinno być prowadzone według wcześniej określonego programu.
- Personel powinien też mieć możliwość uczestniczenia w zewnętrznych szkoleniach w ramach ustawicznego kształcenia farmaceutów.
- Udział w szkoleniach powinien być dokumentowany odpowiednim zaświadczeniem.
- Szkolenia powinny być powtarzane co najmniej raz w roku.

### 8.1 SZKOŁENIA TEORETYCZNE

Celem programów ciągłego szkolenia i specjalizacji zawodowej farmaceutów jest zapewnienie personelowi wiedzy o postępach nauki oraz o innowacyjnych technologiach.

#### Niezbędna wiedza teoretyczna:

- zarządzanie jakością,
- ocena i zarządzanie ryzykiem oraz skutki narażenia na leki niebezpieczne,
- regulacje prawne,
- informacja o leku:
  - ✓ (postacie leku, sposoby dawkowania i podawania leku, farmakologia, farmakokinetyka, działania niepożądane, interakcje, trwałość, niezgodności farmaceutyczne),
- Standardy Jakościowe w Farmacji Onkologicznej,
- okres przydatności leku do użycia,
- zasady pracy w warunkach aseptycznych,
- środki ochrony indywidualnej (SOI),
- zasady postępowania z substancjami niebezpiecznymi,
- zapobieganie nieszczęśliwym wypadkom,
- postępowanie w sytuacjach awaryjnych (skażenie lekiem cytostatycznym),
- utylizacja odpadów,
- odpowiedzialność i organizacja pracy w CPLC,
- postępowanie przy wynaczynieniach.

## 8.2 SZKOLENIA PRAKTYCZNE

Niezbędne umiejętności praktyczne:

- odbiór dostawy i postępowanie z lekiem po przyjęciu dostawy,
- metodyka pracy w warunkach aseptycznych,
- metody kontroli produkcji leku w warunkach aseptycznych,
- technika mycia i dezynfekcji rąk,
- użytkowanie środków ochrony indywidualnej,
- kontrola zlecenia na lek cytotoksyczny,
- sporządzanie różnych postaci leków cytotoksycznych,
- zasady postępowania przy rozcieńczaniu i rozpuszczaniu leku,
- użytkowanie nowoczesnych wyrobów, w szczególności stosowanych w systemach zamkniętych,
- sporządzanie etykiet,
- sporządzanie dokumentacji,
- pakowanie i dystrybucja leków,
- postępowanie z odpadami niebezpiecznymi,
- postępowanie w razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego (reakcja na symulowane zdarzenie niepożądane – np. rozlanie, rozbicie fiołki z lekiem cytotoksycznym), posługiwanie się zestawem awaryjnym.

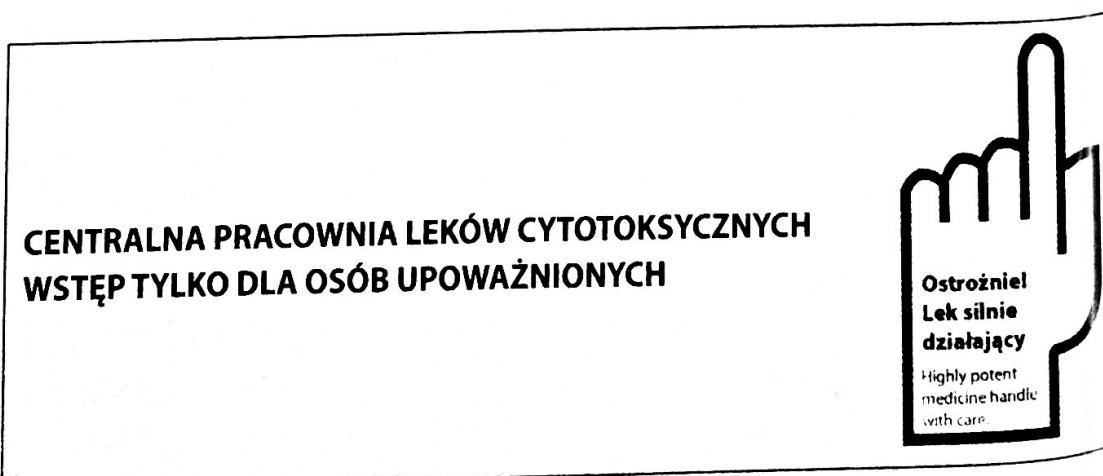
## 9. CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO (CPLC)

Centralizacja sporządzania leków cytostatycznych została wprowadzona w celu ochrony końcowego produktu przed mikrobiologicznym i mechanicznym zanieczyszczeniem oraz ochrony pracowników przed ekspozycją na leki niebezpieczne. Analiza farmaceutyczna preparatów i wdrożona kontrola jakości powodują, że sporządzanie preparatów w scentralizowanych pracowniach pozwala na uzyskanie standaryzowanego leku, przez co zwiększa się bezpieczeństwo pacjenta. Centralizacja sporządzania leków przynosi również korzyści ekonomiczne.

Centralna Pracownia Leku Cytostatycznego (CPLC) jest integralną częścią apteki szpitalnej. Dopuszcza się również zorganizowanie CPLC jako odrębnego kompleksu specjalistycznych pomieszczeń poza apteką. W takim przypadku zarówno CPLC jak i personel fachowy przygotowujący leki cytostatyczne podlegają kierownikowi apteki szpitalnej, a pomieszczenia CPLC wlicza się do powierzchni podstawowej apteki szpitalnej.

**ZGODNIE Z OBOWIĄZUJĄCYM PRAWEM LEKI CYTOTOKSYCZNE  
NIE MOGĄ BYĆ PRZYGOTOWYWANE (SPORZĄDZANE)  
PRZEZ PERSONEL PIEŁEGNIARSKI NA ODDZIALE SZPITALNYM.**

Dostęp do CPLC musi być ograniczony tylko dla personelu apteki. Znaki ostrzegawcze umieszczone przed wejściem muszą czytelnie i jednoznacznie informować, że dostęp jest kontrolowany i ograniczony tylko dla osób upoważnionych. Wejście do kompleksu pomieszczeń CPLC zaleca się również oznakować tablicą ostrzegawczą w kolorze żółtym, opatrzoną międzynarodowym znakiem zalecanym przez ESOP („Ostrożnie! Lek silnie działający”):



Dla właściwego funkcjonowania Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego muszą zostać spełnione krytyczne wymogi, w szczególności odnoszące się do:

- projektu i wykonania wentylacji,
- projektu, wykonania i wyposażenia pomieszczeń.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wymagania podstawowe.

## 9.2 POMIESZCZENIA I WYPOSAŻENIE

Pomieszczenia CPLC powinny być zaprojektowane, wykonane i użytkowane w sposób zapewniający prawidłowe warunki dla zapewnienia jakości przygotowywanych leków oraz bezpieczeństwa personelu.

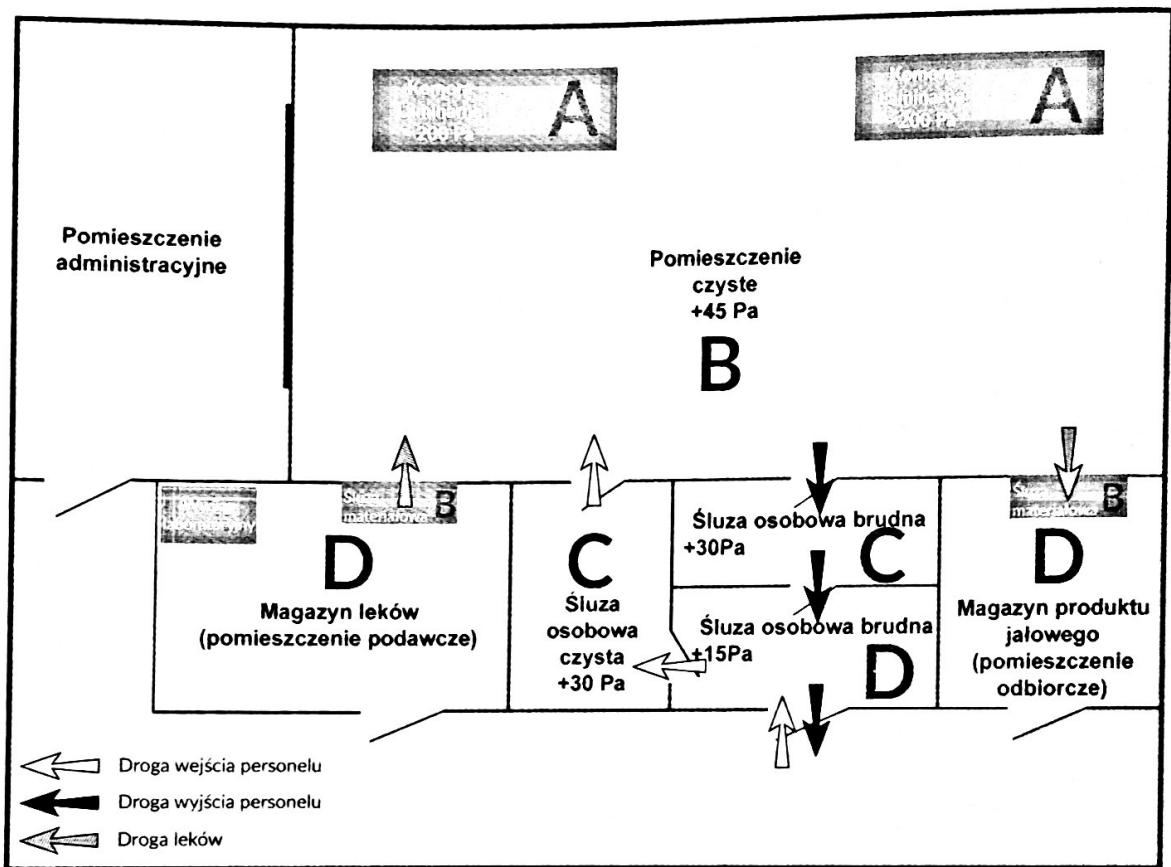
Należy podkreślić, iż spełnienie wyłącznie wymagań branży budowlanej nie jest wystarczające dla pomieszczeń CPLC. Standardy projektowania i wykonania muszą uwzględniać również wymagania farmaceutyczne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania, przewodnik PIC/S, Farmakopea Polska XI).

Projekt i wykonanie pomieszczeń czystych musi gwarantować spełnienie wymogów zgodnie z dedykowaną klasą czystości. Dotyczy to czystości mikrobiologicznej, ilości cząstek stałych, krotności wymian powietrza i prędkości nawiewu.

Pomieszczenia CPLC powinny być zaprojektowane i wykonane w taki sposób, aby ułatwiać wykonywanie wszelkich niezbędnych czynności, w tym łatwe utrzymanie w wymaganej czystości. Należy unikać zanieczyszczeń krzyżowych. Powierzchnie ścian muszą być równe, gładkie, nieuszkodzone i łatwo zmywalne. Pomieszczenia czyste nie powinny posiadać wystających gzymów, krawędzi, parapetów. Podłogi powinny być gładkie i łatwe do mycia. Rogi ścian oraz styk ścian z podłogą powinny być zaokrąglone, co zapewni łatwiejsze, dokładniejsze i skuteczniejsze mycie. Oświetlenie oraz elementy nawiewne i wywiewne wentylacji powinny być zlicowane z płaszczyzną ściany lub sufitu. W pomieszczeniach o klasie czystości B i C nie zaleca się instalowania kaloryferów (regulacja temperatury jest realizowana z wykorzystaniem wentylacji nawiewno-wywiewnej). W razie absolutnej konieczności dopuszcza się stosowanie tzw. grzejników higienicznych.

Systemy ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji powinny być zaprojektowane, wykonane i kontrolowane tak, aby uniknąć niekorzystnego wpływu na wymagany poziom czystości, a także trwałość substancji i preparatów, szczególnie w strefie ich przechowywania. Instalacja wodno-kanalizacyjna musi być sprawna i nie może stanowić źródła zanieczyszczenia.

**Rysunek 1.** Przykładowy schemat CPLC z uwzględnieniem klas czystości (założono wykorzystanie komór laminarnych i śluz podawczych z filtracją HEPA)



#### Klasy czystości poszczególnych obszarów CPLC:

**Klasa A** – środowisko czyste dopuszczające maksymalnie 1 CFU/m<sup>3</sup> drobnoustrojów niechorobotwórczych, zapewnione przez komorę z pionowym laminarnym nawiewem jałowego powietrza lub odpowiedni izolator. W tej przestrzeni wykonywane są operacje krytyczne (sporządzanie leków).

**Klasa B** – środowisko czyste o określonej maksymalnej ilości cząstek stałych określonych rozmiarów, które stanowi bezpośrednie otoczenie klasy A. W praktyce klasa czystości B powinna panować w całym pomieszczeniu aseptycznym. W przestrzeni tej porusza się personel, wykonywane są czynności pomocnicze, przygotowawcze. Przekazanie leków i wyrobów medycznych oraz wydawanie gotowego produktu do pomieszczenia o niższej klasie czystości następuje poprzez śluzę materiałowe.

**Klasa C** – środowisko o określonej maksymalnej ilości cząstek stałych określonych rozmiarów. W praktyce obejmuje pomieszczenie przechodnie bezpośrednio sąsiadujące z pomieszczeniem aseptycznym (śluzę osobową czystą).

**Klasa D** – środowisko o określonej maksymalnej ilości cząstek stałych określonych rozmiarów wyłącznie w stanie w spoczynku. W praktyce obejmuje pomieszczenia

sąsiadujące z klasą C (śluza osobowa brudna), a także pomieszczenia podawcze i odbiorcze, pod warunkiem, że śluzy materiałowe wyposażone są w filtr HEPA zapewniający środowisko klasy B lub C.

Dla opisanych klas czystości wyróżnia się dwa stany operacyjne – stan w spoczynku oraz stan w działaniu. Jako stan „w spoczynku” należy rozumieć sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan „w działaniu” należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników.

Limity zanieczyszczeń dotyczą zanieczyszczeń fizycznych (cząstki stałe, pyły) oraz zanieczyszczeń mikrobiologicznych (obecność drobnoustrojów). Podane parametry stanowią wartości graniczne, których przekroczenie wymaga interwencji w celu przywrócenia właściwych warunków do sporządzania leków jałowych.

**Tabela 4.** Limity cząstek stałych w poszczególnych klasach czystości wg PIC/S 2014 oraz FP XI

<b>Klasa</b>	<b>Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m<sup>3</sup> o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli</b>				<b>Wymiany powietrza (liczba na godzinę)</b>	<b>Pędzłość przepływu powietrza (m/s ±20%)</b>	<b>Różnica ciśnienia w odniesieniu do przyległego pomieszczenia niższej klasy (Pa)</b>
	<b>W spoczynku</b>		<b>W działaniu</b>				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
<b>A</b>	3 520	20	3 520	20	N/D	0,30 VLF	N/D LFC > 15 Izolator
<b>B</b>	3 520	29	352 000	2 900	> 20	N/D	> 10
<b>C</b>	352 000	2 900	3 520 000	29 000	> 20	N/D	> 10
<b>D</b>	3 520 000	29 000	nieokreślona	nieokreślona	> 10	N/D	> 10

Uwagi: N/D = nie dotyczy; LFC = komora z przepływem laminarnym; VLF = pionowy przepływ laminarny;

**Tabela 5.** Limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (stan w działaniu) wg FPXI

Klasa	Limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych <sup>a</sup>			
	Próbka powietrza [CFU/m <sup>3</sup> ]	Płytki sedimentacyjne, średnica 90 mm [CFU/4 godziny] *	Płytki odciskowe średnica 55 mm [CFU/płytkę]	Odciski palców (dłoń w rękawicy z 5 palcami) [CFU/rękawicę]
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

<sup>a)</sup> poszczególne płytki sedimentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.  
CFU – Colony Forming Unit – liczba jednostek tworzących kolonie.

Sprzęt i wyposażenie używane do sporządzania leków przeciwnowotworowych powinien być odpowiednio zaprojektowany, dobrany i rozmieszczony. Konstrukcja urządzeń musi zapewniać bezpieczeństwo personelowi oraz umożliwiać ich łatwe czyszczenie. Urządzenia powinny być wykonane z takiego materiału, aby powierzchnie kontaktujące się ze składnikami leku nie były reaktywne i nie wykazywały właściwości adsorbujących, ani nie uwalniały zanieczyszczeń mechanicznych. Urządzenia zautomatyzowane, mechaniczne, elektroniczne stosowane do sporządzania lub badania preparatów, w celu zapewnienia prawidłowego funkcjonowania, powinny być poddawane rutynowej kontroli i kalibracji w odpowiednich odstępach czasu, zgodnie z zatwierdzoną procedurą. Czynności te powinny być dokumentowane. Bezwzględnie przed rozpoczęciem pracy należy stwierdzić przydatność sprzętu do użycia. Sprzęt niesprawny powinien zostać usunięty z obszaru sporządzania leku i kontroli jakości lub przynajmniej wyraźnie oznakowany jako niesprawny [3].

### 9.1.1 Pomieszczenie czyste (boks aseptyczny)

Wykonuje się tu wszystkie operacje krytyczne bezpośrednio związane z przygotowaniem leku cytostycznego. Zainstalowany system wentylacji nawiewno-wywiewnej poprzez system filtrów, w tym filtry HEPA na poziomie sufitu, musi zapewnić utrzymanie czystości powietrza klasy B. Wymaga się, aby minimalna wymiana powietrza była na poziomie 20 objętości pomieszczenia na godzinę, ale prędkość nawiewanego powietrza na poziomie sufitu nie powinna być wyższa niż 0,2 m/s.

Musi być wyposażone w specjalistyczną komorę laminarną do pracy z lekami cytostycznymi. Komora musi mieć pionowy laminarny przepływ powietrza w przestrzeni roboczej i opuszczaną szybę przednią oddzielającą operatora od obszaru roboczego. Wymaga się zastosowania **trzypoziomowego systemu filtracji HEPA** (w odróżnieniu od komór II klasy bezpieczeństwa biologicznego), co zagwarantuje utrzymanie czystości klasy A oraz ograniczy obszar potencjalnego skażenia. W komorze laminarnej powinno panować podciśnienie (około -200 Paskali), a w samym pomieszczeniu czystym (boks aseptyczny) powinno panować nadciśnienie rzędu +10 do +15 Paskali

w stosunku do śluzy osobowej „czystej”. Komora musi posiadać certyfikat niezależnej jednostki notyfikowanej do pracy z substancjami cytotoksycznymi. Tylko taka komora gwarantuje bezpieczną pracę i wymianę filtrów HEPA bez ryzyka kontaminacji pomieszczenia. Dla zwiększenia bezpieczeństwa powietrze wylotowe z komory powinno być wyprowadzone na zewnątrz poprzez właściwe podłączenie komory do zewnętrznej instalacji wyciągowej. Należy pamiętać, że filtry HEPA filtrują cząstki stałe, lecz nie oczyszczają powietrza z par (gazów) substancji chemicznych.

W pomieszczeniu kontrolujemy parametry temperatury, wilgotności i różnicy ciśnień:

- wymagany zakres temperatur wynosi od 18°C do 20°C (dla zapewnienia stabilności fizykochemicznej leków oraz komfortu pracy personelu),
- dopuszczalna wilgotność powietrza wynosi od 30% do 70% wilgotności względnej (dla zapobiegania korozji i skraplania pary wodnej oraz dla komfortu pracy personelu),
- dopuszczalny zakres nadciśnienia od +10 do +15 Pa w stosunku do kolejnego pomieszczenia o niższej klasie czystości.

W pomieszczeniu kontrolujemy również poziom zanieczyszczeń fizycznych i mikrobiologicznych zgodnie z wymaganiami PIC/S 2014 oraz FP XI.

### 9.1.2 Pomieszczenie administracyjne

Przeznaczone jest do kontroli merytorycznej zleceń lekarskich na chemioterapię oraz do opracowania przepisu wykonawczego na lek. Służy również do innych czynności administracyjnych związanych z prawidłowym funkcjonowaniem CPLC.

- Powinno zapewniać kontrolę wzrokową pracy w pomieszczeniu aseptycznym – zaleca się szczelne przeszkleńie pomiędzy pomieszczeniami.
- Powinna być również zapewniona komunikacja głosowa pomiędzy pomieszczeniem administracyjnym i pomieszczeniem aseptycznym (np. interkom).

### 9.1.3 Magazyn leków (pomieszczenie podawcze)

Przeznaczony jest do przechowywania właściwego zapasu leków, rozpuszczalników i rozcieraczników oraz wyrobów medycznych niezbędnych do produkcji. Musi być wyposażony w odpowiednie regały oraz chłodziarkę/lodówkę przeznaczoną do przechowywania leków termolabilnych, zapewniającą automatyczne rejestrowanie temperatury zgodnie z wymaganiami Dobréj Praktyki Dystrybucyjnej, tzw. „zimnym łańcuchem”. Zaleca się monitoring temperatury z wykorzystaniem urządzeń wysyłających alarm (np. sms, e-mail) w przypadku zaniku zasilania i/lub przekroczenia granicznych wartości temperatury. Magazyn leków musi być połączony z częścią aseptyczną za pomocą śluzy materiałowej typu „pass box” z niezależnym systemem wentylacyjnym wnętrza, z filtrem HEPA. Wymagana klasa czystości – minimum D.

W celu ochrony przed oparami środków dezynfekcyjnych, pomieszczenie magazynu leków powinno być wyposażone w wyciąg laboratoryjny.

#### 9.1.4 Magazyn gotowego produktu (pomieszczenie odbiorcze)

Przeznaczony jest do odbioru sporządzonych leków z pomieszczenia aseptycznego. Musi on być połączony z częścią aseptyczną za pomocą śluzy materiałowej typu „pass box” z niezależnym systemem wentylacyjnym wnętrza, z filtrem HEPA. Wymagana klasa czystości – minimum D.

#### 9.1.5 Śluza osobowa

Skuteczna śluza powietrzna musi znajdować się pomiędzy miejscem przygotowywania leków cytotoksycznych, a środowiskiem zewnętrznym. Drzwi śluzy nie mogą się otwierać jednocześnie. Powinien być zainstalowany system blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych (wizualnych i dźwiękowych) zabezpieczający przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie. Zaleca się instalację drzwi otwieranych automatycznie po naciśnięciu przycisku łożkowego. Śluza osobowa powinna składać się z 2 części: śluzy osobowej „brudnej” i śluzy osobowej „czystej”.

- **Śluza osobowa „brudna”**

Powinna być wyposażona w umywalkę z baterią bezdotykową, dozownik z mydłem i środkiem dezynfekcyjnym (łożkowy lub automatyczny) oraz miejsce (szafkę) do pozostawienia odzieży szpitalnej. W śluzie osobowej brudnej powinno panować nadciśnienie w stosunku do korytarza, zaś podciśnienie w stosunku do śluzy „czystej”. Wymagana klasa czystości – minimum D.

- **Śluza osobowa „czysta”**

Powinna być wyposażona w dozownik środka dezynfekcyjnego (łożkowy lub automatyczny) oraz szafkę do przechowywania jałowej odzieży ochronnej. Zaleca się również umieszczenie łatwo zmywalnego, niepylącego blatu lub stolika. W śluzie osobowej „czystej” nie może znajdować się umywalka ani kratki ściekowe. W śluzie osobowej „czystej” powinno panować nadciśnienie w stosunku do śluzy osobowej „brudnej”, zaś podciśnienie w stosunku do pomieszczenia czystego klasy B. Wymagana klasa czystości – minimum C.

W szczególnych przypadkach możliwe jest połączenie śluzy osobowej „brudnej” i „czystej” w jedno pomieszczenie, jednak konieczne jest wtedy wydzielenie w nim strefy brudnej i strefy czystej. Rozdział może być zrealizowany np. poprzez umieszczenie ławki pomiędzy poszczególnymi częściami. W części czystej nie może się znajdować umywalka ani kratki ściekowe. Z uwagi na bezpośrednie połączenie z pomieszczeniem czystym (boksem aseptycznym) wymaga się wówczas dla całej śluzy klasę czystości C oraz różnicę ciśnień w zakresie 10-15Pa.

## 9.2 WENTYLACJA W CPLC

System wentylacyjny zapewnia uzyskanie właściwej klasy czystości poszczególnych obszarów, zapewnia również personelowi maksymalną ochronę oraz komfort pracy.

Wymagania dotyczące wentylacji w CPLC:

- brak możliwości mieszania się powietrza wywieranego z nawiewanym,
- w pomieszczeniach o klasie czystości B i C nawiewy powietrza zlokalizowane są w suficie natomiast wyciągi przy podłodze. Takie rozwiązanie zapewnia jednokierunkowy przepływ powietrza i bieżące usuwanie powstających podczas pracy częstek stałych,
- nawiew realizowany jest z wykorzystaniem końcowych filtrów HEPA odpowiednich dla zapewnienia wymaganej klasy czystości,
- ilość nawiewanego powietrza w pomieszczeniu aseptycznym musi zapewniać minimum 20 wymian powietrza w ciągu godziny,
- zastosowane muszą być dodatkowe wyciągi powietrza dedykowane do prowadzenia powietrza wywieranego z komór laminarnych lub izolatorów. Sposób podłączenia wyciągów nie może negatywnie wpływać na pracę urządzeń (konieczność konsultacji z producentem) oraz nie może zaburzać jednokierunkowości przepływu powietrza w pomieszczeniu aseptycznym. Powietrze wywiewane z obszaru krytycznego musi być usuwane poza pomieszczenie, w którym pracują ludzie. Dla minimalizacji ryzyka skażenia zaleca się stosowanie końcowych filtrów węglowych na wyciągach wywiewających powietrze z obszarów krytycznych,
- system wentylacyjny musi zapewniać optymalne warunki temperatury z uwzględnieniem wymagań z zakresu stabilności fizykochemicznej leków oraz komfortu pracy personelu. Wymagany zakres temperatury w CPLC wynosi 18–20°C,
- ze względu na reżim mikrobiologiczny schłodzone powietrze musi być poddawane filtracji na końcowym filtrze HEPA. Niedopuszczalne jest stosowanie w pomieszczeniach czystych systemów chłodzących powietrze w obiegu zamkniętym, w których powietrze nie jest poddawane filtracji HEPA – np. klimatyzatorów typu „split”,
- wentylacja musi zapewniać wymaganą wilgotność powietrza w zakresie 30% – 70%,
- system nawiewno-wywiewny musi zapewniać właściwą kaskadę ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami przechodnimi o różnych klasach czystości. Zaleca się, aby pomiędzy poszczególnymi pomieszczeniami czystymi różnica ciśnień wynosiła od +10Pa do +15Pa i rosła wraz ze wzrostem klasy czystości. Przykład: śluza osobowa „brudna” +15Pa, śluza osobowa „czysta” +30Pa, pomieszczenie aseptyczne +45Pa w stosunku do ciśnienia panującego w pomieszczeniach pozaklasowych,

- praca układu wentylacji powinna być monitorowana i zabezpieczona alarmem. Monitorowaniem objęte powinny być również wartości różnicy ciśnienia powietrza pomiędzy poszczególnymi pomieszczeniami.

Podczas odbioru pomieszczeń czystych należy przeprowadzić ich klasyfikację zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B („w spoczynku”) obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C („w spoczynku” oraz „w działaniu”) obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D („w spoczynku”) liczba cząstek powinna odpowiadać wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania PN-EN ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.

### **9.3 ALTERNatywne metody przygotowywania leków cytotoKsycznych:**

#### **9.3.1 Izolator farmaceutyczny**

Izolator dedykowany jest do pracy z lekami cytotoksycznymi w celu ochrony zarówno produktu jak i operatora. Przestrzeń robocza jest hermetycznie odizolowana od otoczenia. Izolator posiada możliwość całkowitego uszczelnienia i wykonania biodekontaminacji wnętrza gazowym nadtlenkiem wodoru. Praca z lekami cytotoksycznymi odbywa się tu w ujemnym ciśnieniu względem pomieszczenia w celu szczególnej ochrony operatora. Praca wykonywana jest w specjalnych rękawicach lub rękawach zintegrowanych ze ścianą urządzenia. Kontrola podlega jedynie wewnętrzne środowisko izolatora, a nie całe pomieszczenie. Wymagana klasa czystości wewnętrz – A. W zależności od zaleceń producenta izolator może być zainstalowany w pomieszczeniu o klasie czystości C lub D.

#### **9.3.2 „CLEANROOM”**

Alternatywą dla tworzenia kompleksu pomieszczeń czystych może być skorzystanie z gotowego urządzenia, które zastępuje tradycyjne pomieszczenie aseptyczne. W skład urządzenia wchodzą wszystkie pomieszczenia wymagane dla bezpiecznej pracy z lekiem cytotoksycznym (pomieszczenie aseptyczne, śluby osobowe, śluby materiałowe). Rozwiązanie typu „cleanroom” instaluje się wewnątrz pomieszczenia, które nie musi spełniać wymogów w zakresie czystości powietrza i specjalistycznej technologii wykonania.

Urządzenie może być zbudowane z paneli szklano-aluminiowych, których powierzchnie są gładkie, nieporowate i pozwalają na pełną kontrolę warunków pracy. System przezroczystych paneli daje również możliwość ciągłego nadzoru nad personelem

pracującym w pomieszczeniu czystym – operator i pomocnik są w stałym kontakcie wzrokowym z osobami znajdującymi się w sąsiednich pomieszczeniach.

Rozwiążanie typu „cleanroom” posiada własny system filtracji oparty na filtrach HEPA, które oczyszczając powietrze pozwalają na osiągnięcie klasy czystości B. Uzyskiwana krotność wymian powietrza zapewnia bezpieczeństwo pracowników – może być regulowana w zakresie od 15 do 55 wymian na godzinę. Operacje krytyczne (przygotowanie leku) odbywają się w zainstalowanej tam komorze laminarnej. Urządzenie posiada całodobowy monitoring częstek stałych, temperatury i wilgotności, wszystkie dane są archiwizowane.

### 9.3.3 „Cytorobot”

Cytorobot to zautomatyzowane urządzenie do przygotowywania leków cytostycznych w dawkach indywidualnych dla pacjentów. Urządzenia typu cytorobot posiadają własny system filtracji, zapewniający klasę czystości A w całym obszarze roboczym. Posiadają również funkcję automatycznego mycia i dekontaminacji. Wprowadzenie pełnej automatyzacji procesu przygotowania leków cytostycznych ma na celu wyeliminowanie narażenia pracowników na ekspozycję tych leków. Podczas procesu przygotowywania leków cytostycznych z wykorzystaniem „cytorobota” farmaceuta pełni rolę nadzorczą, nie wykonuje żadnych operacji mających związek z bezpośrednim przygotowaniem leku.

## 9.4 ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

W aptece, w której sporządzane są leki przeciwnowotworowe wymagane jest wdrożenie opartego o analizę ryzyka systemu zapewnienia jakości.

Zarządzanie jakością polega na działaniu systemowym, którego celem i efektem jest zapewnienie jakości. Proces powinien podlegać ciągłej weryfikacji i być modyfikowany na bieżąco pod kątem identyfikowania zagrożeń i eliminowania ryzyka. Jeżeli podczas procesu przygotowywania leków cytostycznych został popełniony błąd, należy poddać go ocenie i analizie, a następnie wprowadzić procedury eliminujące powtórzenie błędu w przyszłości. Bardzo istotnym elementem o charakterze prewencyjnym jest przeprowadzenie szkolenia pracowników, w którym podaje się rodzaj popełnionego błędu, identyfikuje zagrożenia płynące z błędu, jak również wyjaśnia wdrożone postępowanie mające zabezpieczyć przed powtórzeniem błędu.

Zaleca się analizę ryzyka procesu sporządzania leku, biorąc pod uwagę m.in. ilość niezbędnych czynności podczas przygotowywania preparatu, konieczność przeprowadzania obliczeń, trwałość, indeks terapeutyczny substancji czynnych, drogę podania preparatu [3]. Analiza ryzyka musi również zostać przeprowadzona dla zagrożenia jakim jest narażenie na substancje niebezpieczne będące składnikami leków przeciwnowotworowych (patrz rozdział 7.1).

Do przeprowadzenia analizy ryzyka należy również wykorzystać system zaproponowany przez Radę Europy i przedstawiony w rozdziale 5.

Zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego. Jakość produktu nie może być zagwarantowana wyłącznie badaniami, musi być zapewniona przez zastosowanie odpowiednio walidowanych procesów produkcyjnych. Ze względu na fakt, że onkologiczny preparat pozajelitowy jest sporządzany ex tempore i dokonuje się odtwarzania produktów jałowych, odstępuje się od wymogu badań mikrobiologicznych przygotowanego produktu końcowego. Należy natomiast monitorować prawidłowość sporządzania jałowego preparatu wykonywanym określowo testem symulacji procesu aseptycznego z wykorzystaniem pożywki bakteryjnej (ang. media-fill test). Sposób przeprowadzenia testu symulacji opisany jest w FP XI.

Na ostateczną, wysoką jakość produktu składa się wysoka jakość każdego z przeprowadzonych etapów procesu przygotowywania.

Wdrożony system zapewnienia jakości powinien zawierać następujące elementy:

- Przygotowanie pracowni i procesów:
  - ✓ projekt pomieszczeń i instalacji,
  - ✓ odpowiednie wyposażenie,
  - ✓ właściwe przeszkolenie wstępne personelu,
  - ✓ stworzenie pisemnych procedur.
- Kwalifikacja operacyjna:
  - ✓ kwalifikacja pomieszczeń:
    - ♦ po zbudowaniu
    - ♦ po wyposażeniu (w stanie „w spoczynku”)
    - ♦ po remontach
  - ✓ kwalifikacja sprzętu (po zakupie i po naprawie, awarii)
  - ✓ kwalifikacja personelu
- Monitorowanie jakości:
  - ✓ badania warunków panujących w pomieszczeniach czystych – kontrola limitów zanieczyszczeń mikrobiologicznych, limitów zanieczyszczeń częstotliwość, kontrola krotności wymian powietrza, różnicy ciśnień, temperatury i wilgotności, (patrz rozdział 10.8 – Ocena metod przygotowywania leków cytostycznych w warunkach aseptycznych),
  - ✓ ciągły monitoring warunków panujących w obszarze klasy czystości A – zgodnie z wymogami Dobrej Praktyki Wytwarzania (patrz rozdział 10.8 – Ocena metod przygotowywania leków cytostycznych w warunkach aseptycznych), spełnienie wymogów klasy czystości A powinno być kontrolowane w sposób ciągły podczas wykonywania operacji krytycznych,

- ✓ bieżąca kontrola poprawności działania sprzętu – alarmy komór laminarnych, poprawność wskazań wag,
- ✓ ciągły nadzór nad przestrzeganiem procedur sporządzania leku oraz zasad pracy w warunkach aseptycznych,
- ✓ kontrola gotowego produktu – sprawdzenie wykonanego leku pod kątem objętości/ilości, wystąpienia przebarwień, zmętnienia, wytrącania osadów, obecności ciał stałych, szczelności opakowania, poprawności etykiety itp.
- ✓ należy monitorować prawidłowość sporządzania jałowego preparatu wykonywanym okresowo testem symulacji procesu aseptycznego.

System zarządzania jakością musi gwarantować, że lek przygotowany do podania pacjentowi spełnia wszystkie wymogi jakościowe. W odniesieniu do leków należy rozważyć wymienione w tabeli 6 parametry krytyczne.

**Tabela 6. Parametry krytyczne systemu zarządzania jakością w farmakoterapii**

Parametr krytyczny	Czynności krytyczne
<b>Właściwy lek</b>	<u>Kontrola postępowania terapeutycznego:</u> sprawdzenie historii choroby, potwierdzenie rozpoznania, sprawdzenie parametrów i badań pacjenta (wiek, wzrost, waga, powierzchnia ciała itp.), sprawdzenie poprawności obliczenia dawek, potwierdzenie poprawności terminu podania leków, potwierdzenie właściwego doboru leków w cyklu terapii, ustalenie właściwego okresu trwałości wykonanego preparatu.
<b>Właściwa dawka</b>	<u>Kontrola procesu przygotowania:</u> wybór właściwego preparatu, obliczenie objętości leku odpowiadającej zleconej dawce, dobór płynu infuzyjnego (rodzaj, objętość), dla substancji suchych – dobór rozpuszczalnika, dobór właściwego sprzętu do przygotowania, pobranie właściwej dawki leku, właściwe oznakowanie (etykietowanie) wykonanego preparatu.
<b>Właściwy pacjent</b>	Identyfikacja i potwierdzenie właściwej drogi podania dla danego leku w danym schemacie terapii. Szczególnej uwagi wymagają leki przeznaczone do podania dokanałowego (patrz rozdział 10.5.3).
<b>Właściwa dokumentacja</b>	Przeprowadzony proces musi być odpowiednio udokumentowany (patrz rozdział 11 – Dokumentacja)

# 10. PRZYGOTOWANIE POZAJELITOWEGO LEKU CYTOTOKSYCZNEGO

## 10.1 WSTĘP

Leki do podania pozajelitowego muszą spełniać wymogi Farmakopei. Preparaty pozajelitowe są jałowymi postaciami leku przeznaczonymi do podania do organizmu człowieka przez wstrzyknięcie, infuzję lub implantację. Jałość definiuje się jako brak obecności zdolnych do życia drobnoustrojów. Leki pozajelitowe muszą być również wolne od zanieczyszczeń cząstками oraz wolne od endotoksyn bakteryjnych (apirogenne).

**Sporządzanie leków do podania pozajelitowego, w tym leków przeciwnowotworowych, odbywa się w obszarze czystym spełniającym wymagania klasy A, zlokalizowanym w otoczeniu klasy B.**

W FP XI zawarte są zasady dobrej praktyki sporządzania leków w aptece, w tym leków pozajelitowych oraz leków cytostycznych i innych leków niebezpiecznych (monografia narodowa „Leki sporządzane w aptece”).

Sporządzanie leków cytostycznych w dawkach dziennych dla pacjentów powinno być zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) i zaleceniami producenta co do:

- trwałości,
- czasu przechowywania,
- ochrony przed światłem,
- warunków przechowywania.

Przed przystąpieniem do wykonywania leku farmaceuta musi posiadać pełną informację o leku (aktualna charakterystyka produktu leczniczego – ChPL, dodatkowa informacja producenta, ulotka przylekowa).

Każda apteka szpitalna zobowiązana jest do opracowania własnych, pisemnych procedur i instrukcji w oparciu o niniejsze Standardy.

Leki sporządza się w oparciu o obowiązujące procedury i instrukcje. Obowiązki muszą być rozdzielone zgodnie z kwalifikacjami zawodowymi personelu, a ich zakres regulują procedury postępowania. System zapewnienia jakości opracowuje i nadzoruje Osoba Odpowiedzialna. Dobra organizacja pracy jest czynnikiem istotnie wpływającym na jakość preparatu.

## 10.2 ŚRODKI OCHRONY INDYWIDUALNEJ (SOI)

Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, personel centralnej pracowni leków cytotoksycznych zobowiązany jest do stosowania środków ochrony indywidualnej.

Dla celów ochrony pracowników należy stosować produkty certyfikowane jako środki ochrony indywidualnej (SOI) zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/425 lub produkty podwójnie certyfikowane – zarówno jako SOI i jako wyroby medyczne.

Do celów ochrony pracowników nie można stosować produktów certyfikowanych jedynie jako wyroby medyczne (w oparciu o Rozporządzenie (UE) 2017/745 lub dawną Dyrektywę 93/42/EWG).

Identyfikacji niezbędnych SOI należy dokonać na podstawie przeprowadzonej oceny ryzyka zawodowego. Produktami chroniącymi pracownika są wszelkie elementy, które zabezpieczają pracownika przed kontaktem z lekiem cytotoksycznym.

### **Dla operatora i pomocnika zaleca się:**

- **KOMBINEZON OCHRONNY.** Zaleca się stosowanie jednorazowego, jałowego, niepylącego certyfikowanego kombinezonu ochronnego ze skarpetami oraz kapturem;
- **FARTUCH OCHRONNY.** Dopuszcza się stosowanie certyfikowanego jednorazowego, jałowego fartucha ochronnego oraz spodni. Fartuch być niepylanego, zapinany z tyłu, wykonany w technologii nieprzepuszczalnej (wzmocnienia lub konstrukcja warstwowa itp.), wyposażony w rękawy z elastycznymi ściągaczami.
- **CZEPEK.** W przypadku korzystania z fartucha, jałowy czepek lub kaptur ochronny, a dla mężczyzn z brodą dodatkowa osłona na zarost;
- **RĘKAWICE OCHRONNE.** Wymagane są dwie pary jałowych, beztaklowych rękawic. Rękawice wewnętrzne: jałowe rękawice chirurgiczne, rękawice zewnętrzne: specjalistyczne rękawice certyfikowane jako SOI, z atestem do przygotowywania cytostatyków. Zaleca się stosowanie rękawic wykonanych z nitrylu, poliuretanu, neoprenu lub lateksu. Nie powinny być stosowane rękawice wykonane z winylu (polichlorek winylu – PVC);
- **JAŁOWA MASECZKA.** Podczas sporządzania preparatu muszą być zakładane jałowe maseczki chirurgiczne. Maseczka filtrująca typu P2 lub P3 wymagana jest w przypadku wystąpienia skażenia oraz podczas przygotowywa-

nia preparatów doustnych. W przypadku wymiany filtrów należy zastosować maskę pełnotwarzową z filtropochłaniaczem;

- **OBUWIE MEDYCZNE.** Zaleca się stosowanie specjalistycznego antypoślizgowego obuwia medycznego łatwego do regularnego mycia i wyjałowania lub dezynfekcji;
- **OKULARY OCHRONNE.** Okulary ochronne zalecane są wtedy, gdy istnieje ryzyko wystąpienia niebezpieczeństwa. Podczas pracy szyba przednia komory laminarnej zabezpiecza przed ewentualnym rozprysnięciem roztworu podczas sporządzania leków cytotoksycznych. Okulary ochronne muszą być zakładane w sytuacjach awaryjnych.

Zaleca się zmianę co 30 min. zewnętrznej pary rękawic. Rękawice zmienia się również natychmiast po widocznym skażeniu lub przekłuciu. Należy zmieniać zewnętrzną parę rękawic, także po każdorazowym wyjęciu rąk z komory laminarnej. Zmiana rękawic powinna odbywać się zgodnie z procedurą. Zewnętrzną parę rękawic należy ściągać w komorze laminarnej w sposób uniemożliwiający rozpraszanie skażenia (wywinięcie do wewnątrz).

### **RĘKAWICE NIE MOGĄ BYĆ ODKAŻANE!**

W pomieszczeniach czystych (o klasyfikowanej czystości powietrza) nie wolno nosić biżuterii, zegarków, tipsów itp. Osoby pracujące w ww. pomieszczeniach powinny zrezygnować z makijażu.

Dla osoby sprzątającej pomieszczenie czyste zaleca się:

- jałowy fartuch,
- czepek,
- maseczkę ochronną,
- jałowe rękawice ochronne,
- obuwie ochronne.

NIOSH rekomenduje używanie określonych SOI w zależności od rodzaju grupy leków.

**Tabela 7.** Zastosowanie Środków Ochrony Indywidualnej

<b>Postać</b>	<b>Wykonywana czynność</b>	<b>Podwójne rękawiczki</b>	<b>Fartuch ochronny</b>	<b>Okulary ochronne</b>	<b>Maseczka</b>	<b>Kontrola czystości powietrza</b>
<b>Tabletki Kapsułki</b>	dzielenie, rozkruszanie	+	+	-	+ <sup>1</sup>	KL / W
	podawanie leku	1 para	-	+ <sup>2</sup>	-	
<b>Cała tabletka lub kapsułka</b>	podawanie w systemie „unit – dose”	1 para	-	-	-	
<b>Roztwory doustne</b>	przygotowywanie	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	KL / W
	podawanie	+	+	+ <sup>2</sup>	-	
<b>Leki stosowane miejscowo</b>	przygotowywanie	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	KL / IF
	podawanie	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	+ jeśli istnieje ryzyko wdychania oparów	
<b>Iniekcje podskórne lub domięśniowe</b>	pobieranie z fiolki	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	KL / IF
	podawanie przygotowane-go leku w strzykawce	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	-	
<b>Podanie dożylne lub domięśniowe</b>	przygotowanie	+	+	-	-	KL / IF zaleca się stosowa-nie syste-mów zamknię-tych
	podawanie gotowego roztworu	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	-	zaleca się stosowa-nie syste-mów zamknię-tych

<b>Roztwory do irygacji</b>	przygotowanie	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	KL / IF zaleca się stosowanie systemów zamkniętych
	podawanie	+	+	+	+	
<b>Proszki, roztwory do inhalacji</b>	przygotowanie	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	KL / IF
	podawanie aerosolu	+	+	+	+	Tak, jeżeli możliwe
	podawanie	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	+ jeśli istnieje ryzyko wydychania oparów	
<b>Leki niebezpieczne</b>	przyjmowanie, rozpakowywanie, magazynowanie	1 para, chyba że wstępnie wy- ciek	jeżeli wystąpi wyciek, nieszczelność opakowań	-	jeżeli wystąpi wyciek, nieszczelność opakowań	
<b>Wydaliny leków lub metabolitów</b>	utylizacja i czyszczenie	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	+ jeśli istnieje ryzyko wydychania oparów	
<b>Skażone odpady</b>	utylizacja i czyszczenie	+	+	+ jeśli istnieje ryzyko rozlania	+ jeśli istnieje ryzyko wydychania oparów	
<b>Wycieki</b>	czyszczenie	+	+	+	+	
<b>KL- Komora Laminarna IF- Izolator farmaceutyczny W- Wyciąg</b>						
<sup>1</sup> jeśli nie jest wykonywane w kontrolowanych warunkach						
<sup>2</sup> wymagane w przypadku podania leku niemowlętom, pacjentom niewspółpracującym, zwierzętom lub przy podaniach do sondy						

**Źródło:** National Institute Occupational Safety and Health 2016. NIOSH Publication No. 2016-16<sup>1</sup>

### 10.3 WYMAGANIA DOTYCZĄCE ODZIEŻY

Oprócz wymagań z zakresu ochrony pracownika opisanych w punkcie 10.2, odzież zewnętrzna personelu pracującego w pomieszczeniach o zdefiniowanej klasie czystości musi zapewniać odpowiedni poziom zabezpieczenia środowiska czystego przed zanieczyszczeniem częstками i skażeniem drobnoustrojami.

W pomieszczeniach czystych nie nosi się zegarków, biżuterii ani makijażu. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem. W klasie czystości A i B jako warstwę zewnętrzną stosuje się wyłącznie odzież (SOI) jednorazowego użytku.

**Tabela 8.** Wymagania dla odzieży w poszczególnych klasach czystości wg FPXI

Klasa czystości	Wymagania w stosunku do odzieży
A i B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy i powinno być wsunięte pod kołnierz jałowej odzieży ochronnej;</li> <li>- twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek;</li> <li>- należy nosić odpowiednie, wyjałowione i nietalkowane rękawice oraz wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie;</li> <li>- nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice;</li> <li>- odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała pracownika;</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- włosy i zarost na twarzy, powinny być zakryte;</li> <li>- należy nosić jedno- lub dwuczęściową odzież ochronną z rękawami ściągniętymi na przegubach oraz odpowiednie buty lub ochraniacze;</li> <li>- odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- włosy i zarost na twarzy powinny być zakryte;</li> <li>- należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy;</li> </ul>

### 10.4 WYMAGANIA DOTYCZĄCE CZYSZCZENIA I DEZYNFEKCJI

Czyszczenie i dezynfekcja powierzchni w strefach sporządzania leków jałowych powinny odbywać się według przygotowanych procedur standardowych.

Personel sporządzający leki odpowiada za przestrzeganie częstotliwości mycia, zgodnie z wymaganiami podanymi w Farmakopei Polskiej XI i przedstawionymi w tabeli 9.

**Tabela 9.** Minimalna częstotliwość czyszczenia i dezynfekcji obszaru sporządzania leków jałowych na podstawie FPXI

Obszar	Częstotliwość
Klasa A: powierzchnia robocza	Na początku każdej zmiany, przed każdą sesją roboczą oraz gdy stwierdzono lub podejrzewa się zanieczyszczenie powierzchni.
Klasa B, C, D: blaty lub inne dające się czyścić powierzchnie robocze, podłogi.	Raz w ciągu dnia, zaleca się przeprowadzić czyszczenie przed rozpoczęciem sporządzania.
Klasa B, C, D: ściany, sufity	Raz w miesiącu.

Osoba Odpowiedzialna dokonuje wyboru odpowiednich środków dezynfekcyjnych i czyszczących, jak również środków do dekontaminacji powierzchni. Środki do dezynfekcji w klasach A i B powinny być jałowe, a w celu ograniczenia ryzyka wytwarzania oporności, ich rodzaj podlega planowej okresowej wymianie. Należy określić ich datę przydatności do użycia po otwarciu. Zaleca się rozważyć okresowe używanie sporobójczych środków czyszczących, w celu zmniejszenia skażenia drobno-ustrojami tworzącymi zarodniki.

Dekontaminacji podlegają powierzchnie szczególnie narażone na skażenie lekiem niebezpiecznym (blat roboczy komory laminarnej, blat przeznaczony do składowania fiolek z lekami oraz blat przeznaczony do odkładania sporządzonych preparatów). Dekontaminację należy przeprowadzić przy użyciu środka neutralizującego substancje niebezpieczne. Za środek neutralizujący szeroki panel leków niebezpiecznych uznaje się 0,05M NaOH. Przed zastosowaniem środka dekontaminującego należy sprawdzić zgodność tego środka z zaleceniami producenta oczyszczanego urządzenia lub wyposażenia. Dekontaminację należy wykonywać codziennie, na koniec każdej sesji roboczej. Bezpośrednio po przeprowadzeniu dekontaminacji, należy oczyszczać powierzchnię przetrzeć z użyciem jałowej wody oczyszczanej, a następnie zdezynfekować.

Należy używać mopów i ścierek wykonanych z materiałów, które nie uwalniają włókien (np. wykonanych z syntetycznych mikrowłókien) i nie są używane do czyszczenia innych powierzchni. Mopy mogą być użyte ponownie po odkażeniu (wyjałowieniu).

## 10.5 ZALECENIA DOTYCZĄCE WYKONANIA LEKU CYTOKSYCZNEGO

### 10.5.1 Jakość i precyzja wykonania leku cytotoksycznego

Przez jakość sporzązonego leku cytotoksycznego rozumie się ogólnie właściwości preparatu, które decydują o jego bezpiecznym i skutecznym zastosowaniu u pacjenta.

Tak jak zaznaczono we wstępie do rozdziału 10, sporządzane w aptece leki cytotoxyczne muszą odpowiadać wymaganiom Farmakopei dla leków do podania poza-jelitowego (jałowość, brak pirogenów, brak zanieczyszczeń stałych). Sporządzone preparaty muszą odpowiadać również wymogom w zakresie stabilności fizykochemicznej. Sporządzając lek cytotoxyczny należy zapewnić spełnienie wszystkich parametrów jakościowych określonych w tabeli 6 – Parametry krytyczne systemu zarządzania jakością w farmakoterapii.

Podczas sporządzania leku cytotoxycznego niedopuszczalne jest zastosowanie niezgodnego z lekiem rozpuszczalnika i/lub roztworu nośnego. W odniesieniu do substancji suchych należy użyć zdefiniowanej przez producenta objętości rozpuszczalnika. Końcowe stężenie leków sporządzonych w postaci infuzji musi zawierać się w zakresie zdefiniowanym przez podmiot odpowiedzialny w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub oddzielnym oświadczeniu.

Należy pamiętać, że dla substancji suchych temperatura użytego rozpuszczalnika może decydować o trwałości fizykochemicznej preparatu. Do rozpuszczania leków szczególnie wrażliwych na temperaturę należy stosować rozpuszczalniki schłodzone do temperatury 2-8°C.

Co do zasady, nie można łączyć różnych leków cytotoxycznych w jednym pojemu-niku infuzyjnym. Ograniczenie to nie dotyczy leków, dla których producent wyraźnie definiuje możliwe połączenia, jednak w takiej sytuacji łączone leki powinny po-chodzić od tego samego producenta.

Precyzja przygotowanej dawki jest decydująca dla bezpieczeństwa i skuteczności te-rapii. Dotyczy to zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Podczas spo-rządzania leków cytotoxycznych zaleca się wykorzystanie metody grawimetrycznej z użyciem wagi precyzyjnej sprzężonej z komputerem i pod kontrolą oprogramo-wania do przygotowywania leków cytotoxycznych. Do poprawnego przygotowa-nia dawki metodą grawimetryczną niezbędne jest otrzymanie od podmiotu odpo-wiedzialnego oświadczenia o gęstości koncentratu leku, a w odniesieniu do leków w postaci suchej – całkowitej masy proszku znajdującego się w fiołce oraz gęstości użytego rozpuszczalnika. Szczegółowe informacje na temat wszystkich wymaga-nych danych należy uzyskać od producenta oprogramowania.

Metoda grawimetryczna polega na wykorzystaniu informacji o masie pobranego roztworu do obliczenia uzyskanej dawki leku. Sposób obliczania dawki na podsta-wie masy roztworu przedstawia poniższy schemat:

$$\text{Uzyskana dawka [mg]} = \frac{\text{masa pobranego roztworu [g]}}{\text{gęstość [g/ml]}} \times \text{stężenie leku [mg/ml]}$$

W metodzie grawimetrycznej dokonujemy pobrania potrzebnej objętości leku, kon-trola wagowa służy zaś do określenia poprawności pobrania i archiwizacji procesu

przygotowania. W przypadku pobrania zbyt małej lub zbyt dużej objętości, program komputerowy wyświetli informację o konieczności dostosowania dawki do zadanego granic tolerancji.

Niektóre zalety metody grawimetrycznej z użyciem oprogramowania do leków cytostatycznych:

- Uzyskanie najwyższej precyzji dawkowania. Dokładność przygotowania dawki jest powtarzalna i stała w zakresie zdefiniowanej wcześniej tolerancji.
- Uzyskanie dawki leku zweryfikowanej w sposób obiektywny – na odczyt dawki nie mają wpływu czynniki takie jak błąd ludzkiego oka czy dokładność skali strzykawki.
- Bezwzględna identyfikacja nadmiarów technologicznych, co m.in. zapobiega przekroczeniu zleconej dawki w przypadku sporządzania dawki z kilku fiolek leku.
- Maksymalizacja bezpieczeństwa przygotowania leku i eliminowanie pomyłek. Program weryfikuje każdy etap produkcji wykonywany przez operatora. Każda wykonana czynność kontrolowana jest przez wagę w systemie porównawczym *waga oczekiwana: waga uzyskana*. W przypadku błędnego pobrania dawki leku program nie pozwoli na przejście do następnego kroku produkcji.
- Pełna dokumentacja i archiwizacja przebiegu procesu produkcji, zgodna z wytycznymi zawartymi w rozdziale 11 – Dokumentacja.
- Optymalizacja prędkości przygotowania – program automatycznie zapamiętuje wszystkie dane (np. serie leku i płynu infuzyjnego), wyeliminowana jest również konieczność usuwania powietrza ze strzykawki z lekiem (nie dotyczy bolusów – względy medyczne!), ponieważ waga weryfikuje masę a nie objętość pobranego leku.

### **UZYSKANA DAWKA LEKU**

Sporządzając lek cytostatyczny farmaceuta przygotowuje go z maksymalną możliwą do osiągnięcia precyzją. W przypadku korzystania z metody grawimetrycznej dopuszcza się odchylenia w dawce sporzązonego leku w granicach  $\pm 5\%$  od dawki zleconej przez lekarza. Zaleca się sporządzanie leków cytostatycznych z odchyleniem nie większym niż  $\pm 2\%$ . Osiągnięta dawka rzeczywista (wydajność) podlega archiwizacji w protokole przygotowania.

W przypadku korzystania z metody wolumetrycznej nie ma możliwości określenia rzeczywiście sporzązonej dawki leku.

#### **10.5.2 Postępowanie aseptyczne**

Wymagania w stosunku do środowiska sporządzania leków do podania pozajelitowego określone w rozdziale 9, tylko w części gwarantują uzyskanie efektu jakim

jest bezpieczny lek o wysokiej jakości. Poza zwracaniem dużej uwagi na jakość powietrza, bardzo istotne jest, aby osoba wykonująca preparat jałowy, zapobiegała kontaktowemu zanieczyszczaniu jałowego preparatu zarówno w obszarze klasy A, jak i poza nim. Stosując odpowiednie metody należy zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia preparatu przez personel.

Podstawową metodą ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia podczas przygotowania leku jałowego jest metoda postępowania aseptycznego. Jej główną zasadą jest zakaz dotykania (nawet w jałowych rękawicach) elementów i części krytycznych dla sporządzania leku. Jako elementy krytyczne należy uznać wszystkie powierzchnie sprzętów mające bezpośredni kontakt z lekiem. W przypadku leków cytotoksycznych będą to m.in. kolec bezigłowych urządzeń do transferu leku, powierzchnia korka fiolki, końcówka strzykawki, wewnętrzna część wysuniętego tłoka strzykawki, końcówka koreczka zabezpieczającego, port pojemnika infuzyjnego, kolec i port linii infuzyjnej, itp.

Farmakopea Polska XI w rozdziale „Leki sporządzane w aptece” podaje przykłady działań koniecznych dla zapewnienia ogólnych zasad postępowania aseptycznego. W tabeli 10 przedstawiono najważniejsze z nich w odniesieniu do CPLC.

**Tabela 10.** Wymagania postępowania aseptycznego

Działanie	Opis
Przygotowanie fiolek z lekiem, płynów infuzyjnych oraz rozpuszczalników do transferu do pomieszczenia czystego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>W pomieszczeniu przygotowawczym fiołki należy wyjąć z kartonów, a następnie dokonać ich dezynfekcji. Pojemniki z płynami infuzyjnymi i rozpuszczalniki podlegają dezynfekcji analogicznie.</li> </ul>
Transfer do pomieszczenia czystego sprzętu podwójnie pakowanego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli jałowe materiały dostarczone są w opakowaniach zapewniających ich jałowość do czasu otwarcia (np. typu „zgrzane rękawy”), można je wyjąć z opakowań dopiero przy wprowadzaniu do klasy A (na granicy stref B/A).</li> </ul>
Postępowanie personelu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personel może wykonywać czynności w warunkach aseptycznych dopiero po założeniu odpowiedniej odzieży (patrz rozdział 10.3). Jednorazową odzież ochronną, wkłada się po umyciu rąk.</li> <li>Założenie drugiej pary rękawic powinno być ostatnią czynnością przed rozpoczęciem pracy. Przed włożeniem jałowych bezpyłowych rękawic, należy przeprowadzić antyseptyczne mycie rąk, stosując środek do rąk posiadający długotrwałe działanie. Ręce powinny wyschnąć przed założeniem jałowych rękawic. Założone rękawice należy sprawdzać na nieobecność uszkodzeń, a w przypadku wykrycia uszkodzeń rękawice należy natychmiast wymienić.</li> <li>Maski powinny być zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy.</li> <li>Jeżeli personel opuszcza strefę czystą (boks aseptyczny) w czasie zmiany roboczej, odzież ochronna powinna być zdjęta w śluzie i w przypadku sporządzania leków cytostycznych – przekazana do utylizacji. Wchodząc na nowo do obszaru czystego należy ubrać nowy zestaw odzieży ochronnej.</li> </ul>

### 10.5.3 Wyposażenie do przygotowania leku cytostycznego

#### Produkty lecznicze:

- Zaleca się, jeżeli to możliwe, stosowanie koncentratów w postaci roztworów zamiast proszków liofilizowanych, co ogranicza ilość operacji i zmniejsza ryzyko powstawania aerozoli.
- Zaleca się zakup leków cytostycznych pakowanych w specjalne dodatkowe szczelne opakowania zabezpieczające. Opakowania te powinny zabezpieczać fiolkę przed uszkodzeniem, a w przypadku jej stłuczenia powinny uniemożliwić wydostanie się leku na zewnątrz.

- Pojemniki z płynami infuzyjnymi, w których przygotowywane są dawki indywidualne muszą posiadać dwa szczelne porty do podawania (zamknięte systemy infuzji), a także atest zgodności z lekami cytotoksycznymi.

### **Sprzęt do bezpiecznego transferu leku:**

Dla zapewnienia bezpieczeństwa podczas przygotowywania leków cytotoksycznych konieczne jest stosowanie odpowiednich, jałowych przyrządów mających status wyrobów medycznych.

Sprzęt używany do sporządzania musi być szczelny, tj. zapewniający niewydostawanie się leku na zewnątrz.

Podczas sporządzania leków niebezpiecznych:

- **Należy stosować systemy zamknięte przynajmniej do leków zaliczonych do I grupy wg klasyfikacji IARC.**
- Dopuszcza się stosowanie systemów bezigłowych do pozostałych leków cytotoksycznych. System bezigłowy powinien zapewniać szczelne połączenie oraz łatwą do dezynfekcji (płaską) powierzchnię zaworu bezigłowego.
- Należy stosować trzyczęściowe strzykawki typu luer-lock (tłok z uszczelką), zapewniające prawidłowe i szczelne połączenie z przyrządem do transferu leków nawet przy wzroście ciśnienia w trakcie sporządzania leku.

System zamknięty powinien obejmować wszystkie etapy postępowania z lekiem cytotoksycznym od momentu przygotowania w aptece, poprzez podanie leku pacjentowi na oddziale, aż do utylizacji.

### **Podawanie leku cytotoksycznego w systemie zamkniętym:**

Lek cytotoksyczny należy podawać w systemie zamkniętym: w przypadku terapii składającej się z jednego leku cytotoksycznego – w postaci dwudrożnego systemu do chemioterapii, a w przypadku terapii składającej się z kilku leków cytotoksycznych – wielodrożnego systemu do chemioterapii. Przyrządy te zabezpieczają pacjenta i personel przed skażeniem.

Na linii z lekiem cytotoksycznym przyrząd nie może zawierać odpowietrznika, a jeśli jest, to powinien być zamknięty. Zaleca się używanie zestawów do przetoczeń zapobiegających wyciekaniu płynu z drenu po odłączeniu go od pacjenta.

Pielęgniarka, w przypadku systemu dwudrożnego, wypełnia jedną linię płynem obojętnym, a drugą bezigłowym połączeniem Luer-Lock podłącza pojemnik z lekiem cytotoksycznym. W przypadku systemu wielodrożnego wypełnia główną linię płynem obojętnym, a linie z lekiem cytotoksycznym (jedną lub więcej) podłącza bezigłowo do uprzednio wypełnionej płynem linii głównej. Po sprawdzeniu działania kaniuli należy zamknąć przepływ płynu obojętnego i uruchomić przepływ leku cytotoksycznego do żyły. Po zakończeniu podawania leku cytotoksycznego należy po-

nownie uruchomić przepływ płynu obojętnego celem przepłukania linii infuzyjnej i dostępu żylnego. W przypadku aparatów wielodrożnych czynność przepłukiwania linii i dostępu dożylnego należy powtarzać po każdym podanym leku cytostatycznym. Po zakończonej infuzji nie wolno odłączać poszczególnych pojemników po lekach od zestawu wielodrożnego – cały system należy zutylizować łącznie jako odpad niebezpieczny.

#### **Pozostałe materiały:**

Podczas sporządzania leku cytostatycznego zaleca się stosowanie:

- Jałowych podkładów chłonnych jednorazowego użytku do pokrycia powierzchni roboczej w komorze laminarnej, tak aby nie wystawały poza powierzchnię roboczą i nie zasłaniały perforacji w blacie roboczym komory.
- Tac do przenoszenia preparatów wykonanych z materiałów łatwych do czyszczenia i dezynfekcji.
- Ściereczek i gąbek jednorazowego użytku wykonanych z materiałów niepylących.

#### **10.5.4 Wyposażenie dodatkowe Centralnej Pracowni Leku Cytostatycznego.**

- **System informatyczny do kompleksowej obsługi chemioterapii w szpitalu** – wspomaga planowanie i przeprowadzanie terapii onkologicznych oraz przygotowywanie leków cytostatycznych.

Zaleca się, aby system ten był stabilny, szybki, bezpieczny (gwarantujący poprawność wszystkich przeprowadzonych operacji), zintegrowany z głównym systemem szpitala, zapewniający pełen pakiet informacji dla lekarzy, farmaceutów i pielęgniarek, posiadający pełną historię wykonanych operacji.

- **Pompa perystaltyczna** – urządzenie służące do szybkiego przetaczania dużych objętości płynów (np. z fiołki do strzykawki lub innego pojemnika), może być również stosowana do napełniania infuzorów. Ułatwia pracę szczególnie przy czynnościach seryjnych, a także wymagających użycia zwiększonej siły przez operatora. Wyposażona musi być w jałowe jednorazowe przewody.

Przy wyborze pompy należy zwrócić uwagę na: łatwość obsługi, koszty koniecznego sprzętu jednorazowego, łatwość mycia i dezynfekcji, rozmiar pompy.

- **Pompa napełniająca ręczna** – proste urządzenia służące do przetaczania płynów (np. z fiołki do strzykawki lub innego pojemnika), może być również stosowana do napełniania infuzorów. Nie wymaga zasilania prądem. Posiada system przekładni umożliwiający przy użyciu stosunkowo małej siły łatwe i szybkie przetaczanie większych objętości płynów.
- **Mieszalnik/wytrząsarka** – urządzenie zaprojektowane do mieszania trudno rozpuszczalnych leków w fiołkach, przyśpieszają proces rozpuszczania, oszczędza czas operatora.

- **Zgrzewarka** – urządzenie służące do bezpiecznego pakowania sporządzonych leków. Poleca się zgrzewarki impulsowe, zamykane elektromagnetycznie, z regulacją czasu zgrzewania i chłodzenia, wyposażone w nóż tnący i stolik roboczy. Należy zwrócić uwagę na długość i szerokość zgrzewu oraz na tworzywo i rodzaj opakowań, które mogą być stosowane.
- **Urządzenie do szczelnego zamykania odpadów** – służy do zabezpieczenia personelu CPLC przed szkodliwym działaniem odpadów poprodukcyjnych. Skażone odpady zamykane są w specjalnym, szczelnym rękawie foliowym, który zabezpiecza przed wydostaniem się na zewnątrz toksycznych oparów i przed ewentualnym wyciekiem i skażeniem.
- **Wyciąg laboratoryjny** (dygestorium) – urządzenie zabezpieczające personel w czasie kontaktu z substancjami toksycznymi. W CPLC stanowią ochronę przed szkodliwym działaniem oparów środków dezynfekcyjnych. Przy wyborze wyciągu należy zwrócić uwagę na: wielkość (skuteczność) zainstalowanego filtra węglowego oraz możliwość podłączenia do instalacji wentylacyjnej.
- **Komora filtracyjna do pracy z proszkami** – pozwala na bezpieczną pracę z substancjami sypkimi, pylącymi. Chroni zarówno operatora jak i jego bezpośrednie otoczenie przed szkodliwym działaniem substancji pylących. Zaleca się stosowanie komory wyposażonej w 2 filtry HEPA (główny oraz na odpływie).
- **System do monitorowania temperatury i wilgotności** – służy do ciągłego zbierania danych ze wszystkich punktów pomiarowych objętych monitoringiem. Przesyłanie danych może odbywać się poprzez sieć lub drogą fal radiowych. Pomiary mogą się odbywać z częstotliwością nawet co 1 sekundę. Wszystkie dane archiwizowane są na dedykowanym serwerze. W przypadku przekroczenia zadanych parametrów system może uruchomić alarm, powiadamiać wskazanych użytkowników telefonicznie lub mailowo.
- **Laserowy licznik cząstek** – urządzenie służące do ciągłego lub okresowego monitorowania czystości powietrza w komorach laminarnych oraz w pracowni. Mierzy rozmiar i stężenie cząstek stałych w powietrzu.

### 10.5.5 Zalecenia do przygotowywania alkaloidów Vinca – Alert Światowy nr 115 WHO

Alkaloidy Vinca, w tym winkrystyna są neurotoksyczne i muszą być podawane wyłącznie drogą dożylną. **Dokanałowe podanie tych leków może być śmiertelne.**

Odnutowano śmiertelny przypadek, gdzie podano dokanałowo roztwór winkrystyny, pomimo rozcieńczenia go w 20 ml rozcieńczalnika. Z tego też względu zaleca się, aby winkrystyna i inne alkaloidy Vinca były sporządzane w pojemnikach o pojemności minimum 50 ml.

Aby zapewnić bezpieczną terapię zaleca się:

- opracowanie procedur zmniejszających ryzyko nieumyślnego podania winkrystyny dokanałowo,
- oznakowanie preparatów alkaloidów Vinca z wyraźnym wskazaniem drogi podania, np. **TYLKO DO PODANIA DOŻYLNEGO – W INNYM PRZYPADKU PODANIE MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE**,
- przygotowywanie alkaloidów Vinca w objętości minimum 50 ml (nie przygotować w strzykawce),
- w przypadku jakichkolwiek leków, podawanie iniekcji dożylnych oraz iniekcji dokanałowych powinno być rozdzielone w czasie.

Zaleca się by wszystkie leki do podania dokanałowego były:

- pakowane osobno i oddzielone od pozostałych leków,
- dostarczane przez aptekę w charakterystycznych opakowaniach, aby zapobiec pomyłce z lekami dożylnymi,
- wyraźnie oznaczone naklejką ostrzegawczą: **TYLKO DO PODANIA DOKANAŁOWEGO**.

Inne leki cytotoksyczne, których podanie dokanałowe może prowadzić do śmierci pacjenta to bortezomib i windezyna.

### 10.5.6 Przygotowanie doustnych form leków cytotoksycznych

Doustne formy leków cytotoksycznych są to tabletki lub kapsułki. Często zachodzi konieczność zmiany dawki, co wiąże się z dzieleniem tabletki lub sporządzaniem proszku doustnego z formy leku gotowego. Forma proszku może też służyć mieszanemu z pożywieniem lub płynem w celu ułatwienia połykania. Takie przetwarzanie leku gotowego dotyczy szczególnie terapii u dzieci. Jeżeli to możliwe, zaleca się przygotowywanie zawiesin doustnych z proszków uzyskanych z leków gotowych. Pomocne jest wykorzystanie w tym celu specjalistycznego sprzętu jednorazowego (np. strzykawki kruszące).

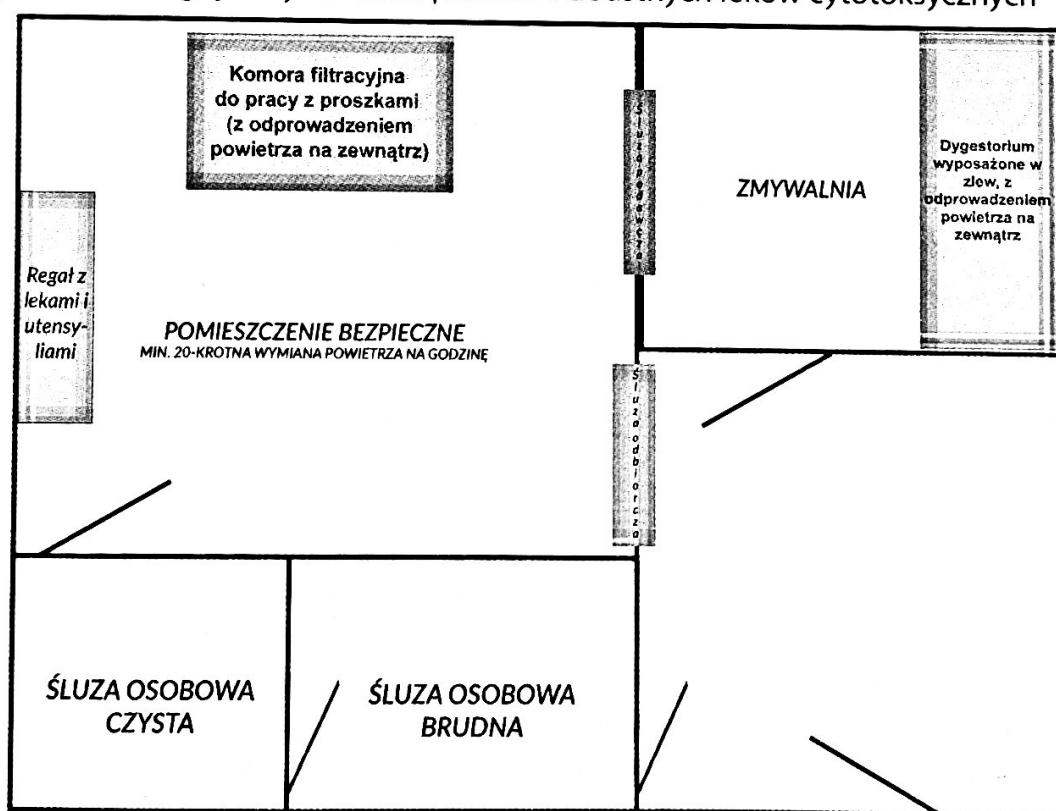
Ze względów bezpieczeństwa dzielenie doustnych postaci leków cytotoksycznych musi odbywać się w wydzielonych, przeznaczonych wyłącznie do tego celu pracowniach, wyposażonych w komory filtracyjne do pracy z proszkami i dedykowane utensilia. Wszystkie czynności muszą być wykonywane na podstawie pisemnych, zatwierdzonych procedur. Przygotowywanie doustnych dawek leków cytotoksycznych nie musi odbywać się w pomieszczeniu o sklasyfikowanej czystości powietrza, ale musi gwarantować bezpieczeństwo personelowi apteki. System wentylacji musi zapewniać minimum 20-krotną wymianę powietrza w ciągu godziny.

Jeżeli konieczne jest mycie utensyliów po użyciu należy wykonać to pod digestorem z zewnętrznym odprowadzeniem powietrza.

Czynności takie jak fasowanie tabletek czy kapsułek doustnych leków cytotoksycznych zaleca się przeprowadzać pod wyciągiem z wykorzystaniem środków ochrony indywidualnej ( rękawice, fartuch jednorazowy).

Podczas przygotowywania doustnych postaci leków cytotoksycznych należy stosować odpowiednie środki ochrony indywidualnej (patrz punkt 10.2), które nie muszą być jałowe.

**Rysunek 2.** Poglądowy schemat pracowni doustnych leków cytotoksycznych



## 10.6 SYTUACJE AWARYJNE

Podczas pracy z lekami cytotoksycznymi może dojść do niebezpiecznej sytuacji awaryjnej w wyniku której następuje:

- skażenie powierzchni lekiem cytotoksycznym,
- kontakt leku cytotoksycznego ze skórą,
- kontakt leku cytotoksycznego z oczami,
- kontakt leku cytotoksycznego z odzieżą.

Skażenie powinno być usunięte w możliwie najkrótszym czasie przez personel jednostki, w której doszło do zdarzenia.

Do sytuacji awaryjnej może dojść na każdym etapie obrotu lekiem cytotoksycznym w szpitalu, a w szczególności podczas:

- transportu od dostawcy do apteki,
- przechowywania,
- sporządzania leku,
- transportu sporzązonego leku na oddział,
- podawania leku,
- utylizacji odpadów cytotoksycznych.

Każdy pracownik mający kontakt z lekami cytotoksycznymi musi zostać przeszkolony z zakresu:

- zasad bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi,
- zapobiegania zdarzeniom niepożądanym,
- postępowania w sytuacjach awaryjnych (rozlanie, rozbicie),
- postępowania z odpadami cytotoksycznymi,
- stosowania środków ochrony indywidualnej (SOI).

Każdy szpital musi mieć opracowane wewnętrzne procedury i instrukcje postępowania w sytuacjach awaryjnych.

Zestaw awaryjny oraz instrukcja postępowania w sytuacjach awaryjnych dotyczących skażenia lekiem cytotoksycznym powinny być łatwo dostępne w każdej jednostce, w której znajdują się leki onkologiczne (apteka, oddział, poradnia).

Skład zestawu awaryjnego powinien być ściśle określony w wewnętrznych procedurach. Zawartość zestawu awaryjnego powinna być systematycznie kontrolowana przez farmaceutę.

### **Skład zestawu awaryjnego:**

- Instrukcja postępowania.
- Środki Ochrony Indywidualnej:

- ✓ kombinezon,
- ✓ minimum 2 pary rękawic ochronnych, w tym jedna para rękawic do pracy z lekiem cytostatycznym,
- ✓ okulary ochronne z boczną osłoną (powinny mieć możliwość zakładania na zwykłe okulary korekcyjne),
- ✓ czepek,
- ✓ maska z filtrem (P3),
- ✓ nieprzemakalne ochraniacze na obuwie.
- Materiały do oznaczenia miejsca zdarzenia:
  - ✓ pisak (flamaster/mazak),
  - ✓ znaki ostrzegawcze.
- Materiały potrzebne do usunięcia skażenia:
  - ✓ materiał chłonny (np. mata absorpcyjna, lignina, chłonne ręczniki papierowe, kompresy),
  - ✓ szufelka jednorazowa do zbierania odpadów,
  - ✓ pęseta jednorazowa,
  - ✓ worki strunowe,
  - ✓ pojemnik jednorazowy na odpady cytostatyczne,
  - ✓ butelka z wodą.
- Materiały potrzebne do dekontaminacji skażonej powierzchni:
  - ✓ 0,05M roztwór NaOH,
  - ✓ skażony alkohol etylowy lub izopropylowy (70%).
- Formularz rejestracji zdarzenia.

**Postępowanie w przypadku wystąpienia skażenia powierzchni lekiem cytostatycznym:**

1. Zabezpieczyć miejsce zdarzenia (ograniczyć do minimum ilość osób znajdujących się w otoczeniu miejsca zdarzenia).
2. Pobrać znajdujący się najbliżej zestaw awaryjny.
3. Otworzyć zestaw awaryjny i postępować zgodnie ze znajdującą się tam instrukcją.
4. Nałożyć środki ochrony indywidualnej – w pierwszej kolejności maskę, następnie resztę ubioru. Na samym końcu powinna być założona druga para rękawic ochronnych.
5. Oznaczyć miejsce zdarzenia obrysując pisakiem skażony obszar z ok. 15 cm marginesem oraz ustawiając znaki ostrzegawcze.
6. Przedmioty, które znalazły się w miejscu skażenia należy wyrzucić do pojemnika na odpady cytostatyczne.
7. Większe kawałki szkła z rozbitej fiolki usunąć przy pomocy pęsety do pojemnika na odpady cytostatyczne.
8. W przypadku rozlania leku cytostatycznego: bardzo ostrożnie zebrać rozlany roztwór materiałem chłonnym.
9. W przypadku rozsypania substancji stałej: bardzo ostrożnie zebrać rozsypany proszek materiałem chłonnym nasączonym zimną wodą, tak aby nie rozpylać

substancji. Należy unikać wszelkich czynności, które mogłyby spowodować dalsze rozpylanie substancji. Nie wolno używać zmiotki!

10. Zużyte materiały wykorzystane do usunięcia skażenia należy umieścić w worku strunowym, szc泽nie zamknąć, a następnie wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne.

11. Skażoną powierzchnię należy kilkukrotnie przemyć zimną wodą.

**SKAŻONY OBSZAR SPRZĄTAMY ZAWSZE WYKONUJĄC RUCHY OD ZEWNĘTRZ DO ŚRODKA.**

12. Skażoną powierzchnię należy następnie dekontaminować. Procedura dekontaminacji powinna przebiegać w trzech etapach:

- Etap I: całą skażoną powierzchnię przetrzeć materiałem chłonnym zwilżonym 0,05M roztworem NaOH.
- Etap II: Skażoną powierzchnię zmyć wodą z detergentem
- Etap III: następnie powierzchnię przecieramy materiałem chłonnym zwilżonym skażonym alkoholem etylowym lub izopropylowym (70%).

**DO DEKONTAMINACJI SKAŻONEJ POWIERZCHNI NIE WOLNO UŻYWAĆ ALKOHOLU ZE SPRYSKIWACZA!**

13. Wszystkie materiały wykorzystane do usunięcia skażenia łącznie z odzieżą ochronną należy wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne, szc泽nie zamknąć.

14. Pojemnik z odpadami oddać do utylizacji zgodnie z procedurami z obowiązującymi w szpitalu.

15. Po wykonaniu wszystkich czynności należy bezwzględnie umyć ręce.

16. Pomieszczenie, w którym doszło do skażenia należy dokładnie przewietrzyć i w miarę możliwości nie używać go przez kilka godzin. W przypadku pomieszczenia czystego wietrzenie odbywa się z pomocą wentylacji mechanicznej.

17. Wypełnić formularz rejestracji zdarzenia.

18. Uzupełnić zestaw awaryjny.

**Postępowanie w przypadku kontaktu leku cytotoksycznego ze skórą:**

1. Natychmiast przerwać pracę.
2. Zdjąć rękawice ochronne, wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne.
3. Miejsce kontaktu obficie płukać zimną bieżącą wodą przez 10 minut, a następnie umyć mydłem.
4. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek dolegliwości lub zmian skórnnych skontaktować się z lekarzem.

**Postępowanie w przypadku kontaktu leku cytotoksycznego z oczami:**

1. Nie trzeć oczu!
2. Natychmiast przerwać pracę.
3. Zdjąć rękawice ochronne, wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne.
4. Miejsce kontaktu obficie płukać zimną wodą przez 10 minut.
5. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek dolegliwości lub zmian skórnnych skontaktować się z lekarzem.

**Postępowanie w przypadku kontaktu leku cytotoksycznego z odzieżą:**

1. Natychmiast przerwać pracę.
2. Zdjąć odzież ochronną i wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne.
3. Zdjąć rękawice ochronne, wyrzucić do pojemnika na odpady cytotoksyczne.
4. W przypadku skażenia odzieży własnej niezwłocznie ją zmienić.

Każde zdarzenie niepożądane związane ze skażeniem lekiem cytotoksycznym musi być udokumentowane i zgłoszone osobie odpowiedzialnej oraz służbom BHP.

## 10.7 TRWAŁOŚĆ LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH

W zakresie trwałości leków cytotoksycznych należy wyróżnić:

- trwałość fizykochemiczną,
- trwałość mikrobiologiczną.

### 10.7.1 Trwałość fizykochemiczna

Warunkiem skuteczności działania leku jest właściwa zawartość substancji czynnej. Określenie trwałości fizykochemicznej równoznaczne jest z okresem granicznego czasu zastosowania przygotowanego leku u pacjenta, wliczając w to czas podania. Stopniowa utrata zawartości substancji czynnej, która ma miejsce podczas przechowywania leku, nie może przekroczyć wartości granicznej dla skutecznego działania preparatu. Jednocześnie, produkty rozkładu i procesy zachodzące w leku (np. agregacja cząstek) nie mogą negatywnie wpływać na bezpieczeństwo terapii. Należy obserwować, czy nie następuje wytrącanie leku z roztworu. Dlatego szczególnie ważne jest określenie okresu przydatności do użycia preparatu przygotowanego w aptece. Należy korzystać z informacji zawartej w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz z publikacji naukowych. Te ostatnie należy krytycznie analizować. Powinna być zastosowana analiza ryzyka, by ustalony okres przydatności końcowej postaci leku gwarantował bezpieczeństwo leku. Chociaż powinien być brany pod uwagę planowany schemat terapii, ustalone okresy trwałości nie powinny być nadmiernie wydłużane. W przypadku preparatów do infuzji okres przydatności do użycia musi uwzględniać czas trwania infuzji w temperaturze otoczenia.

Za przechowywanie i stosowanie przygotowanych leków powyżej czasu podanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego odpowiada nie tylko osoba przygotowująca, ale również osoba podająca lek. Ewentualne wydłużenie czasu użycia leku po rekonstrukcji powinno być poparte staranną analizą dostępnych danych z zakresu stabilności fizykochemicznej leku. Podczas analizy należy zwrócić szczególną uwagę na rzetelność informacji: badania stabilności powinny być przeprowadzone zgodnie z przyjętymi zasadami „*Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference*” (C. Bardin et al.; *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2011) 69, 221–231).

Wszelkie dane na temat stabilności powinny pochodzić z uznanych czasopism naukowych oraz muszą być porównane z warunkami dostępnymi w danym ośrodku w zakresie poziomu zabezpieczenia preparatu (klasa czystości pomieszczenia, dostępny sprzęt, temperatura, wilgotność, używane systemy do przygotowania leków itp.). Ze względu na możliwe różnice w formulacji, dane stabilności należy porównywać wyłącznie w zakresie tych samych preparatów handlowych, w takich samych opakowaniach.

#### 10.7.2 Trwałość mikrobiologiczna

Drugim równie ważnym rodzajem stabilności jest stabilność mikrobiologiczna. Proces przygotowania leku pozajelitowego do podania pacjentowi wymaga zastosowania metod gwarantujących jego czystość mikrobiologiczną. Dokument EMA CPMP/QWP/159/96 corr „Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution” ogranicza stabilność leków odtworzonych w niekontrolowanych warunkach do 24 godzin, nie podając jednak granic dopuszczalnego użycia w przypadku przygotowania leku w kontrolowanych, walidowanych warunkach aseptycznych. Konsekwencją tego jest konieczność potwierdzenia skuteczności procedur przygotowania leków w każdej aptece szpitalnej (rozdział 10.7).

Badania stabilności przeprowadzane przez przemysł farmaceutyczny w większości przeznaczone są do wypełnienia wymogów rejestracyjnych. Zdarza się, że mało uwagi poświęca się aspektowi praktycznego zastosowania leków w warunkach klinicznych, pomijając fakt, że po przygotowaniu do podania pacjentowi leki rozpoczęają swoisty, nowy cykl życia [7].

Ulotki przylekowe zakładają, że lek zostanie sporządzony, a następnie natychmiast podany na oddziale klinicznym. W wielu jednak przypadkach leki są podawane po dłuższym niż 24 godziny czasie od przygotowania (np. weekendy) lub przez okres dłuższy niż 24 godziny (np. infuzory). W praktycznym ujęciu klinicznym, oczekiwania co do trwałości leku często różnią się od wymagań rejestracyjnych umieszczonych w charakterystyce produktu leczniczego.

Większość leków posiada dane stabilności ograniczone do 24 godzin po przygotowaniu, ze względów mikrobiologicznych lub ze względu na fakt, iż badania stabilności przeprowadzone były dla krótkich okresów czasu nie oddając rzeczywistej trwałości fizykochemicznej. Taki okres trwałości może być niewystarczający dla codziennego zastosowania. Jako przykład ograniczenia stabilności można podać preparat trastuzumabu: według danych producenta lek odtworzony przy użyciu wody do wstrzykiwań z zawartością środków bakteriostatycznych pozostaje stabilny przez 28 dni; ten sam preparat odtworzony z użyciem zwykłej wody do wstrzykiwań pozostaje jednak stabilny jedynie przez 48 godzin. Przywołany przykład w sposób jednoznaczny udowadnia, iż ograniczenie stabilności nastąpiło z powodu możliwego ryzyka ska-

żenia mikrobiologicznego pomijając rzeczywistą stabilność fizykochemiczną, a także nie biorąc pod uwagę warunków w jakich przygotowano lek [7].

Zgodnie z zasadami określonymi w FPXI, farmaceuta podczas sporządzania leku jałowego jest zobowiązany do uwzględnienia oceny ryzyka wystąpienia skażenia lub innego błędu oraz wynikających z tego konsekwencji klinicznych. Wraz ze wzrostem wielkości serii sporzązanego preparatu rośnie ryzyko wystąpienia powikłań klinicznych u większej liczby pacjentów w wyniku niewłaściwej jego jakości. Konsekwencje kliniczne mogą być również większe ze względu na drogę i sposób podania; największe ryzyko ich wystąpienia stwarzają preparaty podawane donacyjowo w dużej objętości.

Graniczne wartości trwałości mikrobiologicznej określone przez FPXI zestawiono w tabeli 11.

**Tabela 11.** Graniczne wartości trwałości mikrobiologicznej wg FPXI

Rodzaj opakowania i warunki otwarcia	Trwałość mikrobiologiczna
Fiolka nakłuta poza klasą czystości A	1 godzina
Fiolka nakłuta w klasie czystości A	24 godziny
Ampułka	użyć niezwłocznie
Opakowania wielodawkowe (np. fiołki) zawierające środki konserwujące lub o deklarowanej większej trwałości mikrobiologicznej	Do 28 dni pod warunkiem, że czynność wykonywana jest w strefie klasy A i otwór po przekłuciu igłą jest zabezpieczony np. jałową folią, a opakowanie jest przechowywane w temp. 2–8°C (jeżeli nie zostało inaczej ustalone przez twórcę).
Sporządzone preparaty niższego ryzyka skażenia mikrobiologicznego*.	Kontrolowana temperatura pokojowa: 48 godzin Lodówka (2 do 8°C): 14 dni Zamrażarka (-10 do -25°C): 45 dni

\* Są to preparaty przygotowywane przez przetwarzanie jałowych leków gotowych z zastosowaniem prostych czynności manualnych, jak np. łączenie nie więcej niż trzech składników w obszarze klasy A. Przykładem są preparaty sporządzane przez przeniesienie za pomocą jałowej strzykawki, roztworu z fiołki lub ampułki do worka z płynem infuzyjnym.

## 10.8 OCENA METOD PRZYGOTOWYWANIA LEKÓW CYTOKSYCZNYCH W WARUNKACH ASEPTYCZNYCH

Proces przygotowywania leków cytostycznych musi podlegać ocenie zgodnie z obowiązującą Farmakopeą. Ocena ta możliwa jest tylko przez kontrolę całego procesu pracy. Szczególną uwagę należy zwrócić na czystość mikrobiologiczną pomieszczenia i komory laminarnej, sprawność techniczną komory laminarnej, okresową jej kontrolę zgodnie z wymogami producenta, wymianę filtrów, kontrolę przepływów powietrza, używanie odpowiednich sprzętów i materiałów oraz stosowanie

metod pracy aseptycznej. Prawidłowy przebieg całego procesu gwarantuje, że produkt końcowy będzie odpowiadał wszystkim wymaganiom i normom jakościowym.

Proces przygotowania leków cytotoksycznych powinien mieć miejsce w pomieszczeniach zapewniających utrzymanie wymaganych parametrów czystości. Pomieszczenia powinny być poddane ocenie jeszcze przed uruchomieniem: po etapie wybudowania oraz po etapie wyposażenia.

**Tabela 12.** Ocena pomieszczenia czystego

Stan pomieszczenia	Badane parametry
Po wybudowaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krotność wymian powietrza – wymagana minimum 20 w ciągu godziny</li> <li>• Prędkość nawiewu powietrza – wymagana maksymalnie 0,2 metra na sekundę</li> <li>• Zdolność do utrzymania zadanej temperatury</li> <li>• Zdolność do utrzymania zadanej wilgotności</li> <li>• Zdolność do utrzymania właściwej kaskady różnic ciśnień</li> <li>• Oznaczenie klasy pyłowej pomieszczenia zgodnie z PN-EN ISO 14644 – wymagana klasa ISO 5 (czyli klasy B w stanie w spoczynku)</li> <li>• Badanie mikrobiologiczne powietrza (pobranie próbki 1m<sup>3</sup> powietrza) – maksymalnie 10 cfu/m<sup>3</sup></li> </ul>
Po wyposażeniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdolność do utrzymania zadanej temperatury</li> <li>• Zdolność do utrzymania zadanej wilgotności</li> <li>• Oznaczenie klasy pyłowej pomieszczenia zgodnie z PN-EN ISO 14644 – wymagana klasa ISO 5</li> <li>• Badanie mikrobiologiczne powietrza (pobranie próbki 1m<sup>3</sup> powietrza) – maksymalnie 10 cfu/m<sup>3</sup></li> <li>• Weryfikacja poprawności pracy zainstalowanych urządzeń, a w szczególności komór laminarnych lub izolatorów</li> </ul>

Należy prowadzić w sposób systematyczny ocenę warunków panujących w obszarach sporządzania i podawania leków cytotoxycznych. Zalecany rodzaj badań i częstotliwość podano w tabeli 13.

- Badania należy przeprowadzić w stanie „w działaniu”, co oznacza prowadzenie badań/pobieranie próbek podczas cyklu pracy, przy obecności maksymalnej dopuszczalnej liczby osób w pomieszczeniu czystym (boks aseptyczny);
- badania należy powtórzyć po każdej awarii lub procedurze serwisowej, dotyczy to zarówno pomieszczenia (np. wymiana filtrów) jak i urządzeń;
- wyniki przeprowadzonych badań i kontroli muszą być archiwizowane;

**Tabela 13.** Ocena warunków przygotowywania leków cytotoksycznych

Rodzaj badania	Opis	Zalecana częstotliwość wykonywania	
<b>Monitoring fizyczny</b>	<b>Klasa czystości A – liczenie cząstek stałych</b>	Zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania zaleca się prowadzenie ciągłego monitoringu ilości cząstek stałych w środowisku klasy czystości A z wykorzystaniem laserowego licznika cząstek. Minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m <sup>3</sup> .	Wymaga się przeprowadzenie badania przynajmniej raz na kwartał w stanie „w działaniu”. Zalecana jest kontrola w sposób ciągły podczas przygotowywanie leków cytotoksycznych.
	<b>Klasa czystości B – liczenie cząstek stałych</b>	Zaleca się okresowe badanie liczby cząstek stałych w środowisku klasy czystości B z wykorzystaniem laserowego licznika cząstek. Minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m <sup>3</sup> .	Wymaga się przeprowadzenia badania przynajmniej raz na kwartał. Zaleca się przeprowadzenie badania raz w miesiącu.
<b>Monitoring mikrobiologiczny</b>	<b>Klasa A: płytki sedy-mentacyjne</b>	Badanie z wykorzystaniem płyt o średnicy 90 mm przez 4 godziny.	Co sesję roboczą.
	<b>Klasa B: płytki sedy-mentacyjne</b>		Co tydzień.
	<b>Klasa A i B: Badanie jałowości palców rękawic metodą odci-skową</b>	Dłoń w rękawicy z 5 palcami.	Na koniec każdej sesji roboczej.
	<b>Klasa A: próbki z po-wierzchni</b>	Należy wykonać badanie metodą odciśkową z wykorzystaniem płytek o średnicy 55 mm.	Co tydzień
	<b>Klasa B: próbki z po-wierzchni</b>		Co miesiąc
	<b>Kontrola mikrobiolo-giczna klasy czysto-ści A i B – pobieranie próbki powietrza.</b>	Zaleca się przeprowadzenie próby objętościowej z użyciem dedykowanego urządzenia zasysającego minimum 1m <sup>3</sup> powietrza.	Wymaga się przeprowadzenie badania raz na kwartał, w stanie „w działaniu”.
	<b>Walidacja techniki sporządzania leku cy-totoksycznego</b>	Test symulacji procesu aseptycznego zgodny z FPXI lub Test symulacji procesu aseptycznego z wykorzystaniem gotowego podłoża.	Test wykonuje każdy uprawniony pracownik przynajmniej raz w roku.
	<b>Monitoring parametrów środowiskowych po-mieszczenia czystego</b>	Pomiar temperatury, wilgotności powietrza, różnic ciśnień pomiędzy pomieszczeniami.	Przed rozpoczęciem pracy, zwykle codziennie. Przekroczenie limitów powinno być sygnalizowane alarmem.

<b>Kontrola komory laminarnej</b>	Kontrola wskaźników różnic ciśnienia w filtrach HEPA, kontrola pozostałych wskazań prawności pracy komory zgodnie z wytycznymi producenta.	Przed rozpoczęciem pracy, zwykle codziennie. Przekroczenie limitów powinno być sygnalizowane alarmem.
<b>Okresowa kontrola sprzętu</b>	Weryfikacja sprawności urządzeń powinna być dokonywana przez uprawnionych serwisantów zgodnie z zaleceniami producenta. Weryfikacji podlegają wszystkie parametry gwarantujące właściwą pracę urządzenia, np. w przypadku komór laminarnych – prędkości nawiewu powietrza, laminarność nawiewu, różnica ciśnień itp.	Zaleca się przeprowadzenie badania zgodnie z wymaganiami producenta, nie rzadziej niż jeden raz w roku.
<b>Badanie poziomu skażenia powierzchni</b>	Badanie skażenia powierzchni lekami cytostatycznymi w aptece i na oddziale.	Zaleca się przeprowadzenie badania zgodnie z wewnętrzną procedurą szpitala.

Należy opracować odpowiedni plan pobierania próbek do kontroli mikrobiologicznej powietrza, opierając się na analizie ryzyka dla prowadzonych działań. Plan powinien określać miejsca pobierania, ilość pobieranego powietrza i porę dnia, zależnie od wykonywanych czynności i ich krytyczności. Plan pobierania próbek powinien uwzględniać miejsca środowiska pracy o największym ryzyku zanieczyszczenia.

Każde przekroczenie ustalonego poziomu interwencyjnego powinno powodować ponowną ocenę postępowania pracowników, procedur czyszczenia, procedur operacyjnych oraz skuteczności filtracji powietrza w obrębie miejsc pracy aseptycznej. Należy zidentyfikować i usunąć źródła zanieczyszczeń, przeprowadzić czyszczenie strefy i powtórzyć kontrolę.

# 11. DOKUMENTACJA

Właściwa dokumentacja sporządzona na piśmie lub w wersji elektronicznej stanowi niezbędną część systemu zapewnienia jakości. Umożliwia ocenę prawidłowości sposobu sporządzenia i jakości preparatu, pozwala na systematyczne śledzenie procesu sporządzania, a także powtórzenie poszczególnych etapów sporządzania leku. Należy dokumentować dane istotne z punktu widzenia jakości, w tym ocenę ryzyka. Najważniejsze dokumenty przygotowywane w aptece to procedury, instrukcje i raporty. Wszystkie etapy procesu sporządzania leku w aptece powinny być wykonywane zgodnie z odpowiednimi procedurami i instrukcjami zatwierdzonymi przez Osobę Odpowiedzialną, w celu zapewnienia, że w wyniku procesu otrzymany zostanie preparat o wymaganej jakości [3].

W CPLC istnieje konieczność dokumentowania takich zdarzeń jak:

- mycie pomieszczeń,
- wymiana filtrów HEPA,
- wymiana instalacji i remonty,
- stosowane środki dezynfekcyjne,
- zdarzenia niepożądane.

## 11.1 PROCEDURY I INSTRUKCJE

Wprowadzenie procedur zapewnia jednolitość postępowania podczas sporządzania leku, a także stanowi podstawę w szkoleniu personelu. Procedury muszą być zgodne z obowiązującymi przepisami prawa i powinny być okresowo poprawiane, uzupełniane i aktualizowane [3].

Wszystkie procedury i instrukcje wdrożone w CPLC powinny być zatwierdzone i opatrzone datą oraz podpisem Osoby Odpowiedzialnej.

Wymagane są następujące procedury:

- Procedura sporządzania leku cytotoksycznego w warunkach aseptycznych.
- Procedura przygotowania pomieszczeń CPLC.
- Procedura higienicznego mycia rąk.
- Procedura wejścia i wyjścia pracownika do i z pomieszczenia czystego.
- Procedura pracy dla operatora (osoby sporządzającej preparaty).
- Procedura pracy dla pomocnika (osoby pomocniczej).
- Procedura ekspedycji i transportu preparatów cytotoksycznych.
- Procedura dostarczania i przechowywania leków cytotoksycznych i innych materiałów niezbędnych w pracowni.
- Procedury sprzątania CPLC.
- Procedury utylizacji odpadów.

- Procedury postępowania w sytuacjach awaryjnych (skażenie lekiem cytotoksycznym).

Instrukcje dotyczą sposobów wykonania poszczególnych czynności, np. obsługi urządzeń lub sporządzania danego preparatu.

Przykładowe instrukcje w CPLC:

- instrukcja obsługi komory laminarnej,
- instrukcja obsługi laserowego licznika cząstek,
- instrukcja oznakowania/etykietowania sporządzonych preparatów,
- instrukcja sporządzania danego preparatu – dopuszcza się instrukcje automatyczne, przygotowane przez oprogramowanie dedykowane do sporządzania leków przeciwnowotworowych i oparte o algorytm (schemat) zdefiniowany przez Osobę Odpowiedzialną.

## 11.2 RECEPTA

Sporządzenie leku w aptece szpitalnej odbywa się wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej. Recepta lekarska (wypisana ręcznie, drukowana lub przesłana elektronicznie) musi być podpisana przez lekarza i dostarczona do apteki.

Recepta musi zawierać:

- Dane pacjenta: imię, nazwisko pacjenta, data urodzenia lub PESEL, masa ciała pacjenta (kg), wzrost (cm), powierzchnia ciała ( $m^2$ ), oddział, rozpoznanie.
- Dane dotyczące leku:
  - ✓ nazwa leku międzynarodowa lub handlowa, schemat terapeutyczny, dawka, postać.
- Dane dotyczące lekarza:
  - ✓ podpis i pieczętka lekarza.
- Dane pozostałe:
  - ✓ data recepty, planowana data oraz czas podania leku.

Farmaceuta kontroluje receptę pod względem merytorycznym, sprawdza poprawność przepisanych leków i dawek w oparciu o schemat cyklu leczenia. W przypadku wątpliwości farmaceuta wyjaśnia je z lekarzem, fakt konsultacji powinien być odnotowany na receptie i parafowany przez lekarza. Sprawdzona recepta musi być wpisana do dokumentacji pracowni i oddana do wykonania.

Farmaceuta uzupełnia zlecenie o:

- nazwę handlową i ilość użytego leku oraz numer serii,
- nazwę i ilość użytego roztwórca oraz numer serii,
- nazwę, rodzaj, objętość użytego płynu infuzyjnego oraz numer serii,
- nazwisko pracownika przygotowującego preparat,
- godzinę wykonania preparatu,
- datę ważności przygotowanego preparatu,
- nazwisko pracownika sprawdzającego receptę i wydającego sporządzony lek.

### 11.3 OZNAKOWANIE

Lek cytotoksyczny musi być wyraźnie i poprawnie oznakowany w celu uniknięcia pomyłek. Etykietę należy nakleić na pojemnik z lekiem bezpośrednio po zakończeniu przygotowania preparatu. Wdrożone procedury postępowania muszą eliminować ryzyko błędного oznakowania leku.

Zaleca się stosowanie dwóch etykiet – jednej bezpośrednio na pojemniku z lekiem cytotoksycznym oraz drugiej – na opakowaniu zewnętrznym (osłonka foliowa). Informacje na etykiecie powinny umożliwiać jednoznaczną identyfikację leku i pacjenta. Etykieta musi być sprawdzona przez drugą osobę i musi być archiwizowana.

#### Niezbędne dane na etykiecie:

- nazwa i adres apteki, w której preparat został wykonany,
- imię i nazwisko pacjenta,
- data urodzenia lub PESEL pacjenta,
- nazwa oddziału lub jednostki prowadzącej leczenie,
- nazwa międzynarodowa substancji leczniczej,
- nazwa handlowa leku,
- dawka leku,
- nazwa roztwórca,
- całkowitą objętość roztworu w pojemniku infuzyjnym,
- droga i czas podania,
- warunki przechowywania,
- data i godzina wykonania,
- data przydatności do użycia,
- oznaczenie „Lek cytotoksyczny”,
- czytelny podpis osoby wykonującej lek lub w przypadku etykiet drukowanych automatycznie unikalny identyfikator osoby wykonującej lek.

## 11.4 WYCENA PRZYGOTOWANIA PREPARATU CYTOTOKSYCZNEGO

Koszt przygotowania leku cytotoksycznego obejmuje całość poszczególnych kosztów składowych, które należy wziąć pod uwagę przeprowadzając wycenę. Kosztem leku cytotoksycznego nie jest wyłącznie sam lek.

Na koszt przygotowania preparatu leku cytotoksycznego składają się:

1. Koszty przygotowania leku tj.:
  - wartość leku wykorzystanego do produkcji,
  - wartość rozpuszczalnika i rozcieńczalnika,
  - wartość materiałów użytych do przygotowania leku (np. strzykawki, systemy bezigłowe, systemy zamknięte),
  - wartość wyrobów medycznych użytych do podania leku (bezpieczna linia infuzyjna),
  - wartość środków ochrony indywidualnej (rękawice, kombinezon, itp.),
  - wartość środków dezynfekcyjnych i preparatów myjących użytych do przygotowania stanowiska pracy,
  - wartość utylizowanej części leku, jeżeli niemożliwe jest wykorzystanie całej dawki preparatu.
2. Koszty osobowe:
  - personel fachowy przygotowujący lek,
  - personel sprzątający,
  - personel transportujący.
3. Koszty techniczne:
  - utrzymanie sprawności urządzeń klimatyzacyjno-wentylacyjnych,
  - serwis urządzeń (komory laminarne, wagи),
  - serwis systemów informatycznych.
4. Koszty związane z walidacją i monitorowaniem czystości środowiska przygotowania leku.
5. Koszty dodatkowe.

Analizując strukturę kosztów można wykazać, iż centralizacja przygotowywania leków cytotoksycznych umożliwia znaczne obniżenie kosztu jednostkowego przygotowania preparatu.

## 11.5 DOKUMENTOWANIE PROCESU SPORZĄDZANIA I ARCHIWIZOWANIE DOKUMENTACJI

Właściwa dokumentacja sporządzana na piśmie lub w wersji elektronicznej stanowi niezbędną część systemu zapewnienia jakości. Należy dokumentować dane istotne dla oceny jakości, w tym ocenę ryzyka. Sposób sporządzenia preparatów powinien być zarejestrowany w postaci raportu (protokołu). Należy archiwizować informacje o danych pacjenta, wykorzystanych seriach leków, roztworów nośnych, rozpuszczalnikach, opakowaniach. Archiwizacji podlegają także informacje o nazwie handlowej.

wej, dawce wykonanego leku wraz z informacją o odważonych lub odmierzonych ilościach i rzeczywistej ilości sporzązonego preparatu, osobie przygotowującej lek, czasie przygotowania leku. Archiwizuje się również wzór lub kopię użytej etykiety a także odpis lub kopię recepty.

Dopuszcza się prowadzenie dokumentacji (raportów) w postaci elektronicznej. Dokumentacja powinna być przechowywana przez ustalony czas, zgodnie z przepisami ustawodawstwa krajowego dotyczącymi recept lekarskich (5 lat) i powinna być udostępniana podczas kontroli.

**Wymaga się dokumentowania wszelkich nieprzewidzianych zdarzeń w czasie przygotowywania leku!**

## 12. BADANIA KLINICZNE

### 12.1 ROLA FARMACEUTY SZPITALNEGO W BADANIACH KLINICZNYCH

W dobie wielu chorób cywilizacyjnych oraz zagrożeń dla zdrowia i życia ludzkiego pacjenci na całym świecie oczekują nowych, skutecznych, a zarazem bezpiecznych terapii. Dostęp do nowoczesnych leków nie byłby jednak możliwy, gdyby nie badania kliniczne, które są niezbędnym elementem procesu dopuszczenia leku do obrotu.

Badania kliniczne stanowią fundament współczesnej medycyny, są warunkiem dojęcia pacjentów do nowoczesnych terapii i wpływają znacząco na poszerzenie zawodowej wiedzy lekarzy i farmaceutów.

Badanie kliniczne jest to każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu:

- odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych,
- zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych,
- określenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność.

*„Badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperimentem medycznym z użyciem produktu leczniczego przeprowadzanym na ludziach w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (...), zwanej dalej „ustawą o zawodzie lekarza”.*

Ustawa wyróżnia dwa rodzaje eksperymentów medycznych:

#### **Eksperiment leczniczy:**

- Jest to wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej.
- Może być on przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. Ma na celu polepszenie zdrowia pacjenta i jest niekiedy jedyną szansą wyleczenia.

#### **Eksperiment badawczy:**

- Działanie mające na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej.

- Może być on przeprowadzany zarówno na osobach chorych, jak i zdrowych (z wyłączeniem kobiet ciężarnych i karmiących, dzieci poczętych, osoby ubezwłasnowolnionych, żołnierzy oraz osób pozbawionych wolności). Zabronione jest przeprowadzanie eksperymentów badawczych na embrionach.
- Z punktu widzenia prawa badanie kliniczne jest więc rodzajem eksperymentu badawczego, ale o ścisłe określonych regułach i zasadach przeprowadzania.

Badania kliniczne możemy podzielić na komercyjne i niekomercyjne.

**KOMERCYJNE badanie kliniczne** – ma na celu wprowadzenie nowego leku do praktyki klinicznej lub znalezienie nowego wskazania dla dostępnego leku (głównie przedmiot zainteresowania firm farmaceutycznych).

**NIEKOMERCYJNE badanie kliniczne** to rodzaj badania klinicznego, w którym właścielem danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jest sponsor, będący uczelnią lub inną placówką naukową posiadającą uprawnienie do nadawania stopni naukowych, podmiotem leczniczym, badaczem, organizacją pacjentów, organizacją badaczy lub inną osobą fizyczną lub prawną lub jednostką organizacyjną nieposiadającą osobowości prawnej, której celem działalności nie jest osiąganie zysku w zakresie prowadzenia i organizacji badań klinicznych bądź wytwarzanie lub obrót produktami leczniczymi.

- Celem niekomercyjnych badań klinicznych zwykle nie jest wprowadzenie do obrotu nowego leku.
- Dane uzyskane w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego nie mogą być wykorzystane w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.
- Wykorzystanie w badaniu klinicznym niekomercyjnym badanych produktów leczniczych uzyskanych od wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego bezpłatnie lub po obniżonych kosztach, wsparcie merytoryczne lub techniczne wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego wymaga niezwłocznego poinformowania właściwej komisji bioetycznej i Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Do badań klinicznych komercyjnych i badań klinicznych niekomercyjnych stosuje się te same przepisy i te same wymagania prawne.

## BADANIA KLINICZNE WYROBÓW MEDYCZNYCH

Zgodnie z Ustawą o wyrobach medycznych z dnia 20 maja 2010 roku (Dz. U. Nr 107, poz. 679 ze zmianami), wytwórca lub upoważniony przedstawiciel zobowiązany jest samodzielnie lub przy współudziale jednostki notyfikowanej do przeprowa-

dzenia oceny klinicznej wyrobów medycznych lub aktywnych wyrobów medycznych do implantacji.

Ocenę kliniczną wyrobu medycznego wykonuje się w celu potwierdzenia zgodności ocenianego wyrobu z wymaganiami zasadniczymi odnośnie:

- właściwości,
- funkcjonalności,
- przydatności.

Należy uwzględnić wysoki poziom ochrony zdrowia i bezpieczeństwa.

*„Badania klinicznego nie stanowią badania medyczne prowadzone za pomocą wyrobu oznaconego znakiem CE lub wyrobu wykonanego na zamówienie, których ocena zgodności została przeprowadzona według właściwych dla danego wyrobu procedur oceny zgodności, o ile przedmiotem tych badań nie jest zastosowanie wyrobu innego niż przewidziane przez wytwórcę i przedstawione w ocenie zgodności.”*

Badania kliniczne, w tym badania dotyczące BIODOSTĘPNOŚCI i BIORÓWNOWAŻNOŚCI

- PLANUJE SIĘ
- PROWADZI
- MONITORUJE
- RAPORTUJE

zgodnie z wymaganiami **DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ** (GCP – Good Clinical Practice).

Wszystkie etapy badania klinicznego muszą być prowadzone zgodnie z:

- przepisami prawnymi,
- protokołem badania,
- międzynarodowymi standardami:
  - ✓ Good Manufacturing Practice (GMP),
  - ✓ Good Documentation Practices (GDocP),
  - ✓ Good Distribution Practices (GDP),
  - ✓ Good Laboratory Practice (GLP),
  - ✓ Good Validation Practices (GVP).

### **CELE BADAŃ KLINICZNYCH:**

- Określenie korzyści terapeutycznej:
  - ✓ udowodnić bezpieczeństwo i tolerancję
  - ✓ wykazać skuteczność
  - ✓ wykazać stosunek ryzyka do korzyści
- Określenie postaci leku i sposobu użycia.
- Określenie dawkowania (jaka dawka leku jest minimalną dawką skuteczną i maksymalnie tolerowaną).
- Wykazanie poprawy jakości życia pacjentów i mniejszych kosztów leczenia.
- Działania marketingowe.

Dziedziny medycyny o największym zainteresowaniu badań klinicznych:

- **ONKOLOGIA**
- choroby układu krążenia,
- choroby metaboliczne,
- immunologia,
- choroby zakaźne.

**Placebo** = (*łac. Placere* – podobać się) – oznacza substancję podobną do leku, lecz nie zawierającą jego leczniczych składników, działającą jedynie psychologicznie.

Placebo nie należy stosować u chorych:

- z infekcjami,
- na nowotwory,
- z rozpoznaniem depresji endogennej,
- z psychozami schizofrenicznymi,
- w psychiatrii dziecięcej,
- w psychogeriatrii,
- w wielu innych ciężkich stanach chorobowych.

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*ang. American Society of Clinical Oncology* – ASCO) dopuszcza placebo w onkologicznych badaniach klinicznych w przypadku:

- chorób z wysokim odsetkiem odpowiedzi na placebo,
- chorób z wysokim odsetkiem tzw. spontanicznych remisji,
- kiedy aktualne dostępne metody terapeutyczne powodują jedynie minimalną korzyść lub powodują znacznie nasilone działanie niepożądane,
- kiedy brak jest zarejestrowanych metod leczenia w danym wskazaniu,
- kiedy badania z placebo są trudne do akceptacji przez pacjenta, szczególnie we wczesnych fazach zaawansowania choroby,

W badaniach II fazy placebo może być rozwiązaniem akceptowalnym (faza II b).

**RANDOMIZACJA** – Procedura doboru uczestników badania do grupy otrzymującej produkt badany lub grupy kontrolnej (otrzymującej placebo lub aktywny preparat kontrolny) w sposób losowy. Ma to na celu wyeliminowanie stronniczości.

Każde badanie przebiegające z randomizacją jest jednocześnie badaniem kontrolowanym (muszą w nim być co najmniej dwie grupy – badana i kontrolna).

## **ZAŚLEPIENIE W BADANIACH ONKOLOGICZNYCH**

- Zaślepienie polega na nieprzekazywaniu co najmniej jednej stronie informacji dotyczących przypisania uczestników do określonych ramion badania, czyli informacji o otrzymywany przez nich leczeniu w celu uniknięcia błędu.

- Zaślepienie jest ważnym elementem każdego badania. Sposób zaślepienia badania należy rzetelnie odnotować w celu umożliwienia interpretacji wyników badań.
- Jeśli zaślepienie badania dotyczące poszczególnych pacjentów zostanie złamane (odślepienie badania), wówczas należy to statystycznie i/lub etycznie wyjaśnić na końcu badania.
- Zaślepienie jest stosowane w celu zapobiegania świadomej lub nieświadomej stronniczości w trakcie projektowania i prowadzenia badania klinicznego. Stronniczość może wpływać na proces rekrutacji do badania, przydział do grup, świadczoną opiekę, nastawienie do badania, oceny itp.
- Jest stosowane w celu zapewnienia obiektywności wyników badania.

### **RODZAJE ZAŚLEPIANIA BADAŃ KLINICZNYCH:**

**Tabela 14.** Rodzaje zaślepienia w badaniach klinicznych

Rodzaj	Opis
<b>Niezaślepione</b> lub otwarte	Wszystkie strony wiedzą jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik
<b>Pojedynczo zaślepione</b> lub pojedynczo maskowane	Tylko uczestnik nie wie jakie leczenie otrzymuje
<b>Podwójnie zaślepione</b> lub podwójnie maskowane	Uczestnicy, personel kliniczny/osoby gromadzące dane nie wiedzą jakie leczenie otrzymuje pacjent
<b>Potrójnie zaślepione</b>	Uczestnicy, personel kliniczny/osoby zbierające dane oraz oceniające/analizujące je nie wiedzą jakie leczenie otrzymuje uczestnik.

### **BADANIE NIEZAŚLEPIONE, OTWARTE**

Badanie, w którym nie stosuje się zaślepienia i wszystkie strony wiedzą, jakie są przydziały do grup leczenia.

Należy je stosować:

- w przypadku zabiegów chirurgicznych,
- gdy wymagane są zmiany w stylu życia,
- gdy punkty końcowe są obiektywne i nie mogą być interpretowane na różne sposoby,
- w przypadku choroby zagrażającej życiu,
- w przypadku oceny po wprowadzeniu produktu na rynek,
- gdy względy etyczne nie pozwalają na zaślepienie,
- gdy nie można użyć żadnej grupy kontrolnej.

### **PODSTAWOWE ZADANIA SZPITALA W BADANIU KLINICZNYM**

- Umożliwienie przeprowadzenia badania klinicznego z dostępem do pomieszczeń i fachowego personelu medycznego.

- Opieka farmaceutyczna.
- Archiwizacja dokumentacji medycznej (źródłowej) badania klinicznego, także nadzór merytoryczny nad dokumentacją medyczną.
- Realizacja procedur medycznych przewidzianych dla ośrodka (szpitala) i zleconych przez badacza.

## ROLA APTEKI W BADANIACH KLINICZNYCH

Apteka jest placówką ochrony zdrowia publicznego, w której osoby uprawnione świadczą w szczególności usługi farmaceutyczne (...).

W odniesieniu do aptek szpitalnych usługą farmaceutyczną jest również: udział w badaniach klinicznych prowadzonych na terenie szpitala oraz prowadzona jest ewidencja próbek do badań klinicznych oraz uzyskiwanych darów produktów leczniczych i wyrobów medycznych.

Ustawa Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r z późniejszymi zmianami (Dz.U. 2016 poz. 2142 – tekst jednolity).

## POTENCJAŁ APTEKI W BADANIACH KLINICZNYCH

- Warunki lokalowe:
  - ✓ Brak dostępu osób nieupoważnionych do pomieszczeń oraz magazynu z produktem badanym.
  - ✓ Pracownia do przygotowania leków cytostatycznych/niebezpiecznych (komora laminarna).
  - ✓ Pracownia do przygotowywania leków jałowych.
  - ✓ Pracownia receptury klasycznej.
- Całodobowy system monitorowania temperatury w pomieszczeniach oraz lodówkach/zamrażalkach.
- Elektroniczny system ewidencji badanych produktów leczniczych.
- Wykwalifikowany i wyszkolony personel.

## PRODUKT LECZNICZY W BADANIACH KLINICZNYCH *Investigational Medical Product (IMP)*

- Farmaceutyczna postać aktywnego składnika lub placebo, która jest badana albo stanowi punkt odniesienia (tzw. punkt kontrolny) w badaniu klinicznym.
- Produktem badanym jest również produkt dopuszczony wcześniej do obrotu, jeżeli używany jest w innej postaci, opakowaniu albo jest stosowany w innych niż dotychczas zatwierdzonych wskazaniach, a także gdy jest on używany w celu zebrania dodatkowych informacji na temat jego dotychczas zatwierdzonych zastosowań.
- Odpowiedzialność za zgodność ilościową badanego produktu w ośrodku prowadzącym badanie spoczywa na badaczu/instytucji badawczej.

- Badacz może część swoich obowiązków dotyczących nadzoru nad zgodnością ilościową badanego produktu przekazać farmaceucie lub innej osobie pozostającej pod jego nadzorem.

**Preparat referencyjny (komparator)** – jakikolwiek eksperymentalny lub dopuszczony do obrotu produkt leczniczy lub placebo, stosowany w badaniu klinicznym jako substancja porównawcza (w grupie kontrolnej).

## OZNAKOWANIE BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Oznakowanie zgodnie z wymogami Dyrektywy 2003/94/WE

Na etykiecie powinny być zawarte poniższe informacje, chyba, że ich brak jest uzasadniony ze względu na centralny system randomizacji:

- nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepienia w nagłych przypadkach),
- postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także dawka,
- numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości,
- kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu,
- numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i tam, gdzie ma to zastosowanie numer wizyty,
- nazwisko badacza,
- wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub osoby podającej produkt),
- ostrzeżenie „wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny,
- ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
- warunki przechowywania,
- okres stosowania (określony poprzez: użyć do, data ważności, data ponownego badania.) określony jako miesiąc i rok, w sposób jednoznaczny.

## PRZECHOWYWANIE BADANYCH PRODUKTÓW

- Badany produkt powinien być przechowywany zgodnie z wymaganiami określonymi przez Sponsora oraz innymi określonymi lokalnie przepisami.
- Sponsor powinien określić w odniesieniu do badanego produktu:
  - ✓ zakres dopuszczalnych temperatur,
  - ✓ warunki przechowywania (np. ochrona przed światłem),
  - ✓ czas przechowywania.

## PRZECHOWYWANIE BADANYCH PRODUKTÓW W APTECE

- wydzielone pomieszczone/miejsce/półka/szafka
- ograniczone dla osób nieupoważnionych
- szafy zamykane na klucz
- lodówka zamykana na klucz (obowiązkowo środki odurzające/narkotyczne)
- oddzielny sejf (środki odurzające/narkotyczne)

## DOKUMENTACJA PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO BADAŃ KLINICZNYCH

Badacz/ośrodek badawczy lub osoba upoważniona i odpowiedzialna wyznaczona przez głównego badacza powinna prowadzić szczegółową dokumentację, na która składają się:

- ilości produktu dostarczonego do ośrodka,
- inwentaryzacja produktu w ośrodku,
- zużycie przez każdego uczestnika badania,
- ilość niewykorzystanych leków zwracanych do sponsora.

Dokumentacja badań powinna zawierać:

- ewidencje przychodu i rozchodu,
- numery serii (lot number, batch number),
- daty ważności (expiry date),
- niepowtarzalny numer kodu przydzielający dany część produkt konkretnemu uczestnikowi badania (kit numer).

Badacz powinien także odnotować w dokumentacji fakt przekazania uczestnikowi badania wyszczególnionych w protokole dawek i zapewnić, że rozliczona ilość leku zgadza się z ilością dostarczoną przez Sponsora.

## PRZYKŁADY FORMULARZY

- **Drug Inventory Log** – formularz przychodu/rozchodu próbek dla danego leku
- **Patient Drug Accountability Log** – formularz przychodu/rozchodu na każdego pacjenta
- **Temperature Monitoring Log (storage room/fridge)** – formularz monitorowania temperatury przechowywania
- **Drug Hand Procedures (Pharmacy Manual)** – instrukcja przygotowywania leku
- **Order Drug Form** – formularz zamawiania leku
- **Confirmation Drug Receive** – potwierdzenie dostawy leku
- **Drug Destruction Form** – formularz utylizacji leku
- **Shipment Form** – formularz przesyłki

## 12.2 REALIZACJA BADANIA KLINICZNEGO W SZPITALU – ROLA APTEKI

W celu zapewnienia przejrzystości działań podmiotów podpisujących umowę na prowadzenie badania klinicznego w ośrodku powinna być zawierana jedna **umowa trójstronna** pomiędzy sponsorem, badaczem i ośrodkiem badawczym. Umowa ta powinna precyzyjnie określić zadania ośrodka, w tym zakres udziału farmaceutów.

W celu zapewnienia badaniom odpowiedniej jakości zaleca się powołanie w szpitalu Działu Badań Klinicznych.

Na podstawie przedstawionych przez sponsora badania dokumentów, Dział Badań Klinicznych we współpracy z Głównym Badaczem, Kierownikiem Apteki lub osobą przez niego upoważnioną, a w razie potrzeby również z Działem Organizacji i Sprzedaży Usług Medycznych i/lub Działem Planowania i Analiz, przygotowuje wycenę badania i przedstawia Sponsorowi propozycję wynagrodzenia dla Ośrodka. Kalkulacja kosztów badania klinicznego musi obejmować wzajemne relacje kosztowe udzielanych świadczeń, uwzględniając koszty obsługi umowy, archiwizacji i apteki (bardzo ważny etap wdrożenia badania klinicznego w szpitalu).

Pracownicy Działu Badań Klinicznych są uprawnieni do rozmów o wynagrodzeniu w ramach określonych w wycenie oraz w zgodzie z zasadami określonymi przez Dyrektora Ośrodka.

Przed rozpoczęciem badania klinicznego **kierownik apteki** lub osoba przez niego upoważniona ma wgląd do protokołu badania klinicznego, na podstawie którego określa niezbędne środki potrzebne do sporządzenia i/lub podania badanego produktu, jak również ich efektywne wykorzystanie.

Do każdego badania klinicznego prowadzonego na terenie szpitala zaleca się powołanie spośród personelu apteki osoby pełniącej funkcję **koordynatora farmaceutycznego (głównego farmaceuty – Head Pharmacist)**. Koordynator kontaktuje się z badaczami, z firmami farmaceutycznymi lub innymi stronami zaangażowanymi w organizację badania, odpowiada właściwe warunki przechowywania badanego produktu leczniczego.

Kierownik apteki lub osoba przez niego upoważniona (koordynator farmaceutyczny) jako członek zespołu ds. badań klinicznych w szpitalu każdorazowo opiniuje zasadność podpisania umowy na realizację nowego badania klinicznego oraz opracowuje wycenę usługi farmaceutycznej.

**Zaleca się wypracowanie cennika usług farmaceutycznych. Farmaceuta musi być członkiem zespołu badawczego.**

Wycena usługi farmaceutycznej powinna obejmować:

- opłatę za nadzór farmaceutyczny nad ewidencją badanych produktów leczniczych/wyrobów medycznych dostarczonych do Ośrodka i przechowywanych w jednostce badacza,
- nadzór nad ewidencją i warunkami przechowywania badanych produktów leczniczych/wyrobów medycznych dostarczonych do Ośrodka i przechowywanych w Aptece,
- *Taxa laborum* za jednorazowe przygotowanie leku cytostatycznego, jałowego lub recepturowego,
- *Taxa laborum* za jednorazowe wydanie badanego wyrobu medycznego lub produktu leczniczego nie wymagającego sporządzenia (np. tabletki, kapsułki) na indywidualne zapotrzebowanie badacza,
- *Taxa laborum* za jednorazowe wydanie leku psychotropowego/odurzającego,
- Koszty dodatkowe związane z przygotowaniem badanego produktu leczniczego:
  - ✓ koszty wyrobów medycznych i innych materiałów niezbędnych do sporządzenia leku i/lub podawania (m.in. igły, strzykawki, standardowy aparat do przetoczeń płynów infuzyjnych),
  - ✓ koszt pojemników z płynem infuzyjnym,
  - ✓ koszty utylizacji odpadów powstających podczas sporządzania (m.in. pojemnik BOM),
  - ✓ koszt środków ochrony indywidualnej (m.in. jałowe rękawice ochronne, maseczka, fartuch),
  - ✓ inne koszty: (m.in. etykieta, worek strunowy).

W przypadku, kiedy do sporządzenia badanego leku lub komparatora istnieje potrzeba zastosowania wyrobów medycznych, sprzętu lub innych materiałów standar-dowo nie stosowanych w szpitalu – Sponsor musi je dostarczyć lub powinny być dodatkowo wliczone w koszt usługi farmaceutycznej (np. niestandardowe zestawy do przetoczeń, specjalistyczne filtry, zamrażarka).

- opłatę za zapewnienie szczególnych warunków przechowywania badanego leku (lodówka, zamrażalka),
- opłatę za wizyty monitorów,
- koszty dodatkowe związane z przygotowaniem pacjenta: nawodnienie, pre-medykacja,
- koszt dodatkowych leków niezbędnych do realizacji badania, których nie dostarcza Sponsor,
- koszty przeprowadzenia utylizacji badanych produktów w Ośrodku na proś-bę Sponsora,
- koszty ewentualnego przeetykietowania produktu badanego,
- koszt każdorazowego audytu przeprowadzonego przez Sponsora lub jed-nostki zewnętrzne (np. FDA, CEBEK, EMA, NIK).

## 12.3 ZESPÓŁ BADAWCZY

Do zespołu badawczego z ramienia apteki powinny być włączone wszystkie osoby mające kontakt z lekami w czasie odbioru przesyłki, przygotowania i wydania leków badaczowi. Zespół musi być zaakceptowany przez głównego badacza.

Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów. Do każdego badania musi być dedykowany personel odpowiedzialny za przygotowanie leku i kontrolę jakości.

Członkowie zespołu powinni być przeszkoleni z zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP). W celu zapewnienia przestrzegania przez głównych badaczy i członków zespołu badawczego zasad GCP szkolenia powinny być przeprowadzane przynajmniej co 2 lata.

## 12.4 ODPOWIEDZIALNOŚĆ W BADANIACH KLINICZNYCH

Przed rozpoczęciem badania powinny być określone oraz przydzielone wszystkie funkcje i obowiązki związane z realizacją badania.

W każdym szpitalu, gdzie prowadzone są badania kliniczne muszą być opracowane standardowe procedury i instrukcje, które określają sposób postępowania, odpowiedzialność oraz uprawnienia osób zaangażowanych w proces badań klinicznych od momentu zgłoszenia sponsora z projektem badania, aż do jego zakończenia i rozliczenia.

Odpowiedzialność za zgodność ilościową badanego produktu w ośrodku prowadzącym badanie spoczywa na badaczu/instytucji badawczej.

Badacz może przekazać farmaceutie swoje obowiązki dotyczące nadzoru nad zgodnością ilościową badanego produktu.

### Kierownik Apteki

Odpowiedzialność:

- ewidencja i nadzór nad badanymi produktami leczniczymi/wyrobami oraz innymi lekami i wyrobami medycznymi dostarczonymi na potrzeby prowadzenia badania,
- nadzorowanie prawidłowości przechowywania badanych produktów leczniczych/wyrobów oraz innych leków i wyrobów medycznych dostarczonych na potrzeby prowadzenia badań,
- przygotowywanie leków cytostycznych i innych w dawce na pacjenta.

**Uprawnienia:**

- kontrola warunków przechowywania na oddziałach i w poradniach badanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz innych leków i wyrobów dostarczonych na potrzeby prowadzenia badań,
- wydawanie zaleceń co do warunków przechowywania próbek do badań klinicznych i innych leków i wyrobów medycznych dostarczonych na potrzeby prowadzenia badań,
- wyznaczenie farmaceuty odpowiedzialnego za nadzór nad badanymi produktami leczniczymi/wyrobami medycznymi z poszczególnych badań oraz innymi lekami i wyrobami medycznymi dostarczonymi na potrzeby prowadzenia badań.

**Farmaceuta wyznaczony do nadzoru nad badanymi produktami leczniczymi/wyrobami z poszczególnych badań oraz innymi lekami i wyrobami medycznymi dostarczonymi na potrzeby realizacji badania****Odpowiedzialność:**

- prawidłowe ewidencjonowanie przychodu i rozchodu próbek do badań klinicznych oraz innych leków i wyrobów medycznych dostarczonych na potrzeby prowadzenia badań,
- terminowe przekazywanie danych do odpowiedniej komórki szpitala dotyczących przychodów, rozchodów, zwrotów do Sponsora celem ewidencji księgowej,
- bezpośredni nadzór nad przechowywaniem produktów leczniczych/wyrobów medycznych do badań klinicznych oraz innych leków i wyrobów medycznych dostarczonych na potrzeby prowadzenia badań,
- przygotowywanie leków cytostycznych i innych w dawce na pacjenta,
- bieżące przygotowywanie zestawień wykonanych usług farmaceutycznych.

**Uprawnienia:**

- członkostwo w zespole badawczym.

## 12.5 BADANY PRODUKT LECZNICZY

Sponsor dostarcza badaczowi odpowiednie ilości produktu badanego potrzebnego do przeprowadzenia badania.

Apteka prowadzi ewidencję produktów badanych przekazanych przez sponsora oraz sprawuje nadzór nad przechowywanymi w jednostkach szpitalnych próbками do badań klinicznych oraz innymi lekami i wyrobami medycznymi dostarczonymi do Ośrodka na potrzeby prowadzenia badania.

Badany produkt powinien być przechowywany zgodnie z wymaganiami określonymi przez sponsora oraz innymi określonymi lokalnie przepisami.

Sponsor powinien określić w odniesieniu do badanego produktu:

- zakres dopuszczalnych temperatur,
- warunki przechowywania (np. ochrona przed światłem),
- czas przechowywania,
- rodzaj płynów służących do rozpuszczenia/infuzji,
- rodzaj niezbędnego do tego sprzętu,
- instrukcje przygotowania leku.

Badany produkt powinien być zapakowany w sposób zapobiegający jego zanieczyszczeniu czy niedopuszczalnemu pogorszeniu jego właściwości w czasie transportu i przechowywania. W przypadku leków, które przed podaniem muszą zostać przygotowane z zachowaniem zasad aseptyki – preparaty te muszą być opakowane w sposób umożliwiający skutecną dezynfekcję opakowania bezpośredniego, jak również w sposób zapobiegający powstawaniu zanieczyszczenia cząstками stałymi w środowisku o kontrolowanej klasie czystości. Do obowiązków Sponsora należy zapewnienie prawidłowego systemu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

Apteka powinna stworzyć system ewidencji danych związanych z badaniem klinicznym. System powinien umożliwiać szybkie odszukiwanie potrzebnych informacji (np. numeru protokołu badania, imię i nazwisko głównego badacza, nazwa jednostki, w której prowadzone jest badanie itp.) oraz odpowiednich dokumentów (np. dokumentów przychodów/rozchodów badanych produktów, utylizacji itp.).

Apteka powinna prowadzić szczegółową dokumentację dotyczącą ilości produktu dostarczonego do ośrodka, jego inventaryzację w ośrodku, zużycie przez każdego uczestnika badania (jeżeli leży to w obowiązkach farmaceuty), ilości niewykorzystanych leków zwracanych do Sponsora lub przekazanych do utylizacji.

## 12.6 UTYLIZACJA BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO/ WYROBU MEDYCZNEGO

Ze względu na posiadanie niepełnej wiedzy na temat toksyczności badanego produktu leczniczego oraz zwiększonego ryzyka narażenia personelu i środowiska, wszystkie niewykorzystane, przeterminowane, częściowo zużyte lub puste opakowania po badanych produktach leczniczych/wyrobach medycznych powinny być traktowane jako odpady wymagające szczególnego postępowania (**odpady niebezpieczne**).

Pozostałości po lekach cytostycznych z badania klinicznego powinny być odpowiednio oznakowane i utylizowane zgodnie z wymaganiami niezbędnymi dla leków cytostycznych. Niedopuszczalne jest składowanie w aptece zużytych lub częściowo wykorzystanych (napoczętych) fiolek leku badanego, które zgodnie z obowiązującymi przepisami są odpadem niebezpiecznym.

Badane produkty lecznicze/wyroby medyczne stosowane w ramach badania klinicznego muszą być utylizowane zgodnie z wewnętrzną procedurą szpitala.

Utylizacja niewykorzystanych badanych produktów leczniczych/wyrobów medycznych jest dokonywana wyłącznie na podstawie pisemnej zgody sponsora.

- Nadzór nad utylizacją produktów leczniczych/wyrobów medycznych w ramach badania klinicznego prowadzi farmaceuta będący członkiem zespołu badawczego.
- Ilość badanego produktu leczniczego/wyrobu medycznego przekazanego do utylizacji musi być udokumentowana, uzgodniona i zweryfikowana przez Sponsora.
- Dokument utylizacji musi jednoznacznie identyfikować produkt lub wyrob medyczny oraz określać jego ilość.

# 13. TRANSPORT LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH

Wszystkie leki, które mają być stosowane w szpitalu muszą być najpierw dostarczane do apteki szpitalnej. Dotyczy to również leków przeznaczonych do badań klinicznych, leków otrzymywanych w ramach umowy darowizny i próbek lekarskich.

## 13.1 ZAMÓWIENIE LEKU U DOSTAWCY

Zamówienie leków cytotoksycznych w hurtowni farmaceutycznej powinno odbywać się zgodnie z wewnętrzną procedurą apteki.

Osoby odpowiedzialne w hurtowniach farmaceutycznych prowadzących obrót lekami cytotoksycznymi są zobowiązane do przeszkolenia podległego personelu z zakresu bezpieczeństwa, przechowywania i transportu leków cytotoksycznych oraz zaopatrzenia osób mających bezpośredni kontakt z lekami cytotoksycznymi w środki ochrony indywidualnej (rękawice). Każda hurtownia powinna posiadać pisemne procedury postępowania w sytuacjach rozlania/rozbicia fiolki z lekiem cytotoksycznym oraz zestawy awaryjne do usuwania skażenia. Zestawy awaryjne powinny się również znajdować w samochodach dostarczających leki cytotoksyczne do apteki.

Leki cytotoksyczne w hurtowniach farmaceutycznych muszą być oddzielone od pozostałych leków i znajdować się na osobnych regałach lub w oddzielnego chłodziarkach.

### **Wymogi dla hurtowni farmaceutycznych prowadzących obrót lekami cytotoksycznymi**

- Leki cytotoksyczne muszą być dostarczane do aptek w oddzielnich, bezzwrotnych opakowaniach, szczelnie zamkniętych przy pomocy taśmy, starannie zabezpieczonych na czas transportu. Opakowania muszą uniemożliwić przypadkowe wydostanie się leków na zewnątrz, muszą być wyraźnie oznakowane dużą etykietą w kolorze żółtym:

	<p>Unikać jakiegokolwiek kontaktu z produktem. W przypadku kontaktu z oczami i/lub skórą, przemywać dokładnie zimną wodą przez co najmniej 10 minut i następnie natychmiast skontaktować się z lekarzem albo okulistą. W przypadku wycieku albo uszkodzenia, nie dotykać i natychmiast skontaktować się z +48/..... Kobiety ciężarne i karmiące piersią oraz dorastająca młodzież nie powinny mieć kontaktu z produktem.</p>
---	--

**Oznakowanie rekomendowane przez ESOP (European Society of Oncology Pharmacy) lub oznaczeniem „Uwaga! Leki Cytotoksyczne!” (wyplelenie w kolorze żółtym).**

Do transportu termolabilnych leków cytotoksycznych hurtownia musi zapewnić pojemniki termoizolacyjne z dołączonym wskaźnikiem temperatury, który powinien znajdować się w bezpośrednim sąsiedztwie leku. Dopuszcza się stosowanie pojemników posiadających walidację na określoną ilość godzin.

W razie zlecania transportu firmom zewnętrznym hurtownia zobowiązana jest do zaopatrzenia przewoźnika we właściwą pisemną instrukcję (informacja o przewożonym leku i warunkach transportu) tak, aby zachowana była jakość leku oraz bezpieczeństwo.

Hurtownia zobowiązana jest do wystawiania oddzielnych faktur na leki cytotoksyczne. Na fakturze powinno znajdować się oznaczenie:

**„UWAGA! LEKI CYTOTOKSYCZNE!”**

### 13.2 PRZYJĘCIE LEKU CYTOTOKSYCZNEGO W APTECE

Przyjęcia leków cytotoksycznych w aptece może dokonać jedynie personel przeszkolony z zakresu właściwego obchodzenia się z tymi lekami, świadomy ewentualnego niebezpieczeństwa, jakie niosą ze sobą leki cytotoksyczne oraz zapoznany z procedurą postępowania w sytuacjach awaryjnych.

Przed otwarciem kartonu z oznaczeniem: „UWAGA! LEKI CYTOTOKSYCZNE!” osoba sprawdzająca zobowiązana jest założyć jednorazowe rękawice ochronne.

Należy sprawdzić czy na kartonie nie ma widocznych uszkodzeń. W przypadku zauważenia uszkodzeń zewnętrznych lub innych niepokojących oznak, przy otwieraniu należy użyć zestaw awaryjny i zachować szczególne środki bezpieczeństwa.

Należy dokonać kontroli zawartości opakowania pod względem zgodności z fakturą zakupu ze szczególnym uwzględnieniem: nazwy leku, dawki, postaci farmaceutycznej, ilości opakowań, numeru serii, daty ważności oraz nazwy producenta.

Osoba sprawdzająca (farmaceuta) potwierdza własnym podpisem fakt kontroli metrytycznej, a następnie wydaje leki cytotoksyczne w przeznaczonych wyłącznie do tego celu, oznakowanych pojemnikach do magazynu leków lub do Centralnej Pracowni Leków Cytotoksycznych (CPLC).

Opakowania kartonowe, w których dostarczone były leki cytotoksyczne należy oddać do utylizacji wraz z rękawicami, w których dokonano procedury przyjęcia i wydania.

### 13.3 ZWROT LEKU DO DOSTAWCY

Zwrot leków cytotoksycznych do dostawcy powinien być wcześniej z nim uzgodniony.

Pojemnik stanowiący opakowanie powinien zapewnić bezpieczny transport, dostawa musi być odpowiednio oznakowana: „UWAGA! LEKI CYTOTOKSYCZNE”

Do zwracanych leków należy dołączyć oświadczenie w postaci papierowej lub elektronicznej, że leki były przechowywane we właściwych warunkach oraz dołączyć rejestr temperatury.

W przypadku dostawy zawierającej uszkodzone opakowanie leku cytotoksycznego, należy wszczęć procedurę reklamacyjną. Należy w trybie pilnym uzgodnić z dostawcą utylizację uszkodzonej dostawy lub pilny zwrot. W tym czasie uszkodzona dostawa powinna być odpowiednio zabezpieczona, żeby zapobiec skażeniu otoczenia.

**Należy postępować zgodnie z procedurą postępowania  
w sytuacjach awaryjnych opisaną w rozdziale 10.6**

### 13.4 PRZECHOWYWANIE LEKU CYTOTOKSYCZNEGO W APTECE

Leki cytotoksyczne muszą być przechowywane w odrębnych, zamkanych szafach z uwzględnieniem podziału na grupy A i B zgodnie z obowiązującymi przepisami Farmakopei. Szafy muszą być oznaczone napisem: „LEKI CYTOTOKSYCZNE”.

Termolabilne leki cytotoksyczne, powinny być przechowywane w oddzielnej chłodziarce z uwzględnieniem podziału na grupy A i B zgodnie z przepisami Farmakopei. Dopuszcza się przechowywanie termolabilnych leków cytotoksycznych w chłodziarce wraz z innymi lekami, pod warunkiem właściwego oznakowania i wydzielenia odrębnych półek.

Zaleca się, aby chłodziarka do przechowywania leków cytotoksycznych wyposażona była w rejestrator temperatury umożliwiający całodobowy monitoring oraz alarm (SMS, email) informujący o wystąpieniu przekroczenia temperatury i/lub zaniku napięcia zasilającego. Za odbiór informacji o alarmie i wdrożenie postępowania zabezpieczającego odpowiada kierownik apteki lub wyznaczona przez niego osoba.

### 13.5 WYDAWANIE LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH NA ODDZIAŁY

Leki cytotoksyczne sporządzone w CPLC należy pakować tak, aby zachowana była ich stabilność fizyczna i chemiczna.

Każdy przygotowany lek cytotoksyczny należy umieścić w dodatkowym, zewnętrznym szczelnym opakowaniu (np. worek foliowy strunowy lub zgrzewany) opatrzonym dodatkową etykietą.

Przygotowane opakowania zawierające leki cytotoksyczne należy umieścić w plastikowych, sztywnych, szczele zamykanych, termostabilnych pojemnikach, umożliwiających bezpieczny transport.

Osoba transportująca leki cytotoksyczne musi zostać przeszkolona z zakresu właściwego obchodzenia się z tymi lekami oraz z zakresu postępowania w przypadku wycieku leku cytotoksycznego.

Czas transportu powinien być możliwie najkrótszy, a transport w odpowiedni sposób zabezpieczony przed osobami nieupoważnionymi oraz przed ewentualnym uszkodzeniem pojemników z lekami cytotoksycznymi.

Transport pojemników z lekami cytotoksycznymi powinien odbywać się w oznaczonych i przeznaczonych wyłącznie do tego celu kontenerach lub wózkach.

Pojemniki, kontenery, wózki powinny być raz dziennie poddawane myciu detergентem oraz dezynfekcji zgodnie z procedurą wewnętrzną szpitala. Do CPLC mogą powrócić wyłącznie zdezynfekowane pojemniki. Zaleca się, aby pojemniki do transportu leków cytotoksycznych miały gładkie powierzchnie, łatwe do mycia i dezynfekcji.

Osoba odbierająca przygotowane w CPLC leki cytotoksyczne zobowiązana jest do potwierdzenia tego czytelnym podpisem wraz z datą i godziną odbioru.

Farmaceuta odpowiada za jakość preparatu sporzązonego w aptece do czasu wydania z apteki.

Zwrócone preparaty, które były poza kontrolą sporządzającego, powinny zostać zniszczone, chyba że nie ma wątpliwości co do tego, że ich jakość jest zadowalająca. Można wyjątkowo rozważyć ich przydatność do ponownego przetworzenia lub odzyskania tylko po ich krytycznej ocenie, której w ramach swoich zadań dokonuje Osoba Odpowiedzialna, zgodnie z pisemną procedurą. W przypadku pojawiienia się jakichkolwiek wątpliwości co do jakości preparatu, uznaje się go za nieodpowiedni do ponownego wydania lub ponownego użycia [3].

## 14. UTYLIZACJA

### 14.1 UTYLIZACJA ODPADÓW PO LEKACH CYTOTOKSYCZNYCH

Odpady po lekach cytotoksycznych są zaliczane do odpadów niebezpiecznych.

Zaleca się stosowanie specjalistycznych pojemników na odpady cytotoksyczne lub urządzeń do szczelnego zamknięcia odpadów w rękawie foliowym.

Należy pamiętać, aby bezpośrednio do worków nie wyrzucać ostrych przedmiotów, które mogą spowodować rozerwanie worka lub skałeczenie osoby transportującej odpady.

Wypełniony maksymalnie do 2/3 objętości pojemnik należy umieścić w dodatkowym worku o żółtym kolorze, który należy oznakować zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 października 2017 r. w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi (Dz. U. 2017 r. poz. 1975):

- kodem odpadów w nim przechowywanym **18 01 08**,
- nazwą szpitala,
- numerem REGON szpitala,
- numerem księgi rejestrowej szpitala,
- datą i godziną otwarcia (rozpoczęcia użytkowania),
- datą i godziną zamknięcia.

Odpady te należy przekazać do punktu odbioru materiałów przeznaczonych do utylizacji. Personel szpitalny odpowiedzialny za transport odpadów cytotoksycznych musi być przeszkolony z zakresu prawidłowego postępowania, zwłaszcza w przypadku sytuacji awaryjnej.

Utylizacja powinna się odbywać w procesie spalania w temperaturze 1100°C (Dz.U. 2016 poz. 1819).

Opakowania zewnętrzne fiolek, ampułek, blistrów, należy traktować jako materiał potencjalnie skażony lekami cytotoksycznymi i utylizować według odpowiedniej procedury, z zachowaniem środków ostrożności.

## 14.2 UTYLIZACJA ODPADÓW OSTRYCH PO LEKACH CYTOTOKSYCZNYCH

Ostre przedmioty mające kontakt z substancjami cytotoksycznymi, np.: igły, otwarte ampułki i inne przedmioty o ostrych krawędziach, bezpośrednio po zużyciu należy gromadzić w specjalnych pojemnikach odpornych na przekłucia i przemoknięcia typu BOM (Bezpieczne Opakowanie Medyczne). Pojemniki muszą uniemożliwiać wyjęcie wrzuconych do nich przedmiotów. Po wypełnieniu pojemnika do 2/3 objętości lub po upływie 24 godzin od rozpoczęcia użytkowania, należy go szczerlecznie zamknąć i umieścić w worku na odpady cytotoksyczne koloru żółtego.

Pojemniki muszą być zaopatrzone w szczelne zamknięcia uniemożliwiające ich otwarcie. Należy dobrą odpowiednią wielkość pojemnika w zależności od potrzeb i przeznaczenia. Opis pojemnika powinien być zgodny z wymaganiami przedstawionymi w punkcie 14.1.

## 15. POSTĘPOWANIE Z WYDALINAMI I WYDZIELINAMI PACJENTA

Płyny ustrojowe pacjentów otrzymujących chemioterapię mogą zawierać śladowe ilości leków cytotoksycznych lub ich aktywne metabolity.

**Należy zachować wszelkie środki ostrożności do 7 dni po zakończeniu kuracji,** szczególnie jeśli wiadomo, że główna substancja lecznicza będzie wydalana przez ten okres. Dane dotyczące czasu wydalania substancji są zamieszczone w Tabeli niżej.

**Tabela 15.** Stopień i czas wydalania dla wybranych leków cytotoksycznych

Lp.	Lek cytotoksyczny	Stopień wydalania	Zalecany czas stosowania środków ochronnych po zakończeniu chemioterapii	
			mocz	kał
1	fluorouracyl	Mocz: 15% przez 24h (lek niezmieniony)	2 dni	5 dni
2	bleomycyna	Mocz: 68% przez 24h (lek niezmieniony)	3 dni	
3	carboplatyna	Mocz: 60% przez 24h	1-2 dni	
4	carmustyna	Mocz: 55-65% przez 24h	4 dni	
5	chlorambucil		1-2 dni	
6	cisplatyna	Mocz: 75% przez 5 dni (lek niezmieniony i metabolity)	7 dni	
7	cyklofosfamid	Mocz: 25% przez 48h (lek niezmieniony), 62% przez 48h (metabolity)	3 dni	5 dni
8	cytarabina	Mocz: 90% przez 24h	1 dzień	
9	dakarbazyna		1 dzień	
10	daunorubicyna		7 dni	7 dni
11	doksorubicyna	Mocz: 15% przez 5 dni (lek niezmieniony i metabolity)	6 dni	7 dni
12	epirubicyna	Mocz: 11% przez 24h (lek niezmieniony)	3 dni	
13	etopozyd	Mocz: 40-50% przez 24h, Kał: 2-15% przez 24h (lek niezmieniony)	3 dni	5 dni
14	fludarabina	Mocz: 40-60% przez 24h	3 dni	
15	gemcytabina		1 dzień	
16	ifosfamid		2 dni	
17	idarubicyna		3 dni	2 dni
18	melfalan	30-60% przez 24 h	2 dni	7 dni
19	mercaptopuryna	Mocz: 10-20% przez 24h (lek niezmieniony), 10-40% przez 24h (metabolity)	2 dni	5 dni
20	metotreksat	Mocz: lek niezmieniony i metabolity 40-50% (mniejsze dawki) i 90% (większe dawki) przez 48h, kał: 9%	3 dni	7 dni

<b>21</b>	mitomycyna C		1 dzień	
<b>22</b>	mitoksantron	Mocz: 6,5% przez 5 dni (lek niezmieniony), 3,6% przez 5 dni (metabolity), kał: w 18% przez 5 dni	6 dni	7 dni
<b>23</b>	oksaliplatyna	Mocz: 40-50% przez 24h	3 dni	
<b>24</b>	paklitaksel	Mocz: 13% przez 24h, kał: więcej niż 18% przez 24 h (lek niezmieniony)		
<b>25</b>	prokarbazyna	Mocz: 5% przez 3 dni (lek niezmieniony), 25-70% przez 3 dni (metabolity)	3 dni	
<b>26</b>	tenipozyd		3 dni	
<b>27</b>	tioguanina		1 dzień	
<b>28</b>	tiotepa		3 dni	
<b>29</b>	topotekan		2 dni	
<b>30</b>	winblastyna	Mocz: lek niezmieniony i metabolity 13-33% przez 3 dni, Kał: lek niezmieniony i metabolity 10-42% przez 3 dni	4 dni	7 dni
<b>31</b>	windezyna		4 dni	4 dni
<b>32</b>	winkrystyna	Mocz: 8% przez 3 dni (lek niezmieniony), 4% przez 3 dni (metabolity), Kał: 30% przez 3 dni (lek niezmieniony), 40% przez 3 dni (meta- bility)	4 dni	7 dni
<b>33</b>	winorelbina		4 dni	7 dni

Wszystkie wydaliny i wydzieliny pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię, powinny być uważane za skażone przez okres do 7 dni po zakończeniu terapii.

Wszystkie osoby opiekujące się pacjentem, w tym także rodzina, powinny być poinformowane o niebezpieczeństwie związanym z nieodpowiednim postępowaniem ze skażonymi wydalinami i wydzielinami.

#### Zasady postępowania z wydalinami i wydzielinami pacjenta:

- Należy stosować środki ochrony indywidualnej (jednorazowe rękawice, maseczkę, nieprzemakalny fartuch) przez okres do 7 dni po zakończeniu kuracji.
- Środki ochrony indywidualnej powinny być stosowane, także podczas czyszczenia łazienki i toalety. Jeśli istnieje ryzyko ochlapania należy również nałożyć maseczkę.
- Zaleca się stosowanie jednorazowego użytku basenów, podsuwaczy itp. Jeśli korzysta się ze sprzętu wielorazowego użytku, należy je przed ponownym zastosowaniem przepłukać co najmniej dwa razy.
- Jeśli jest to możliwe, powinny być wyznaczone toalety specjalnie dla pacjentów otrzymujących chemioterapię. W celu zmniejszenia lub wyeliminowania niebezpieczeństwa ochlapania i powstania aerozoli, mężczyzna powinien zostać pouczony, aby korzystać z toalety tylko w pozycji siedzącej.

- Zaleca się stosowanie zamkniętych systemów zbierających płyny ustrojowe. Dreny powinny być odłączane w sposób uniemożliwiający wyciek płynu.
- Skażona pościel powinna być umieszczona w torbach/pojemnikach oznaczonych NIEBEZPIECZNE SKAŻENIE i przesyłana do pralni (patrz rozdział 16). Skażona pościel oraz ubrania i bielizna powinny być wstępnie namoczone przed praniem.
- Pacjenci cierpiący na mimowolne oddawanie moczu powinni chronić swoją skórę przed wydalinami, przemywając narażone miejsca wodą z mydłem oraz stosować krem w okolicach krocza. Zaleca się stosowanie jednorazowych pieluchomajtek. Zużyte środki powinny być traktowane i utylizowane jako odpady skażone.

## 16. PRANIE

Do skażenia wydalinami i wydzielinami pacjentów otrzymujących leki cytotoksyczne może dojść w sposób pośredni lub bezpośredni. W sposób pośredni może dojść poprzez kontakt z rzeczami lub pościelą pacjenta ubrudzoną moczem, odchodami, wymiocinami, potem, żółcią lub kwią.

**W celu zminimalizowania narażenia zaleca się stosowanie następujących zasad:**

1. Korzystanie w miarę możliwości z pościeli jednorazowych.
2. Zakładanie jednorazowych rękawic podczas kontaktu z odzieżą osobistą oraz pościelą pacjenta otrzymującego chemioterapię. Zasada ta powinna obowiązywać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu kuracji (do 7 dni).
3. Nie wolno wytrzepywać pościeli, aby uniknąć rozprzestrzeniania się kurzu, który może zawierać cząsteczki leków.
4. Pacjenci, którzy nie mogą wstawać z łóżka, powinni być myci przy użyciu nawilżonych chusteczek jednorazowych.
5. Pościel oraz bielizna powinny być traktowane, jako materiał potencjalnie skażony i składowane w oznaczonych torbach/pojemnikach. Skażona pościel powinna być oznaczona jako NIEBEZPIECZNE SKAŻENIE.
6. Rzeczy potencjalnie skażone należy prać oddzielnie.
7. Pranie należy rozpocząć od prania wstępного w zimnej wodzie.
8. Po praniu wstępny rozpoczęć standardową procedurę prania.

Według powyższych zaleceń należy postępować zarówno w warunkach szpitalnych jak i domowych.

## 17. WYNACZYNIENIA LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH

**Wynaczynieniem** nazywamy niezamierzone wydostanie się leku poza naczynie żylnie do tkanek otaczających lub bezpośrednie nacieczenie tkanek, występujące na skutek nieprawidłowego podania leku lub pęknięcia naczynia żylnego.

Stan ten może prowadzić od zaczerwienienia i niewielkiego obrzęku, wystąpienia lokalnego stanu zapalnego, aż do wystąpienia owrzodzenia z uszkodzeniem mięśni, ścięgien i nerwów, a nawet do martwicy tkanek.

Wynaczynienia leków cytostatycznych są klasyfikowane jako poważne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie chemioterapii. Częstość ich występowania szacuje się w przedziale 0,01–7% wszystkich podań, przy czym wiele z nich nie jest zgłaszane ani dokumentowane. Nie zgłoszenie wynaczynienia i brak udzielenia odpowiedniej pomocy ze strony szpitala może być przedmiotem roszczeń odszkodowawczych.

Większość wynaczynień dotyczy podań obwodowych, bardzo rzadko zdarzają się wynaczynienia z wkłuć centralnych.

Powikłania po wynaczynieniach mogą zagrażać zdrowiu, niekorzystnie wpływać na jakość życia, stan psychofizyczny pacjenta, a także potencjalnie mogą prowadzić do odroczenia kolejnego cyklu chemioterapii.

Początkowe objawy to uczucie mrowienia, pieczenia, dyskomfort, ból lub obrzęk, zaczerwienienie w okolicy wkłucia. Późne objawy to pęcherze, owrzodzenie i martwica tkanek.

Objawy mogą pojawić się natychmiast, po kilku godzinach, a nawet po kilku dniach i tygodniach.

O wynaczynieniu mogą świadczyć również: brak możliwości odciągnięcia krwi z wkłucia, opór tłoka strzykawki w czasie podawania leku z bolusa lub nierównomierny, przerywany przepływ leku w infuzji.

Skutki wynaczynienia zależą od właściwości leku (Tabela nr 1), jego ilości i stężenia, miejsca, rodzaju wkłucia (obwodowe, centralne), a także czasu, który upłynął od wystąpienia zdarzenia.

**Tabela 16.** Klasyfikacja leków cytotoksycznych w zależności od działania uszkadzającego tkanki w trakcie wynaczynienia (opracowano na podstawie wytycznych ESMO-EONS 2012 [11])

Leki powodujące owrzodzenia i martwicę tkanek	Leki o działaniu drażniącym na ścianę naczyń krwionośnych i tkanek	Leki, które nie drażnią ściany naczyń krwionośnych i tkanek
<b>Leki alkilujące</b>	<b>Leki alkilujące</b>	Aresenic trioxide Asparaginase Bleomycin Bortezomib Cladribine Cyclophosphamide Cytarabine Etoposide phosphate
Mechlorethamine Bendamustine*	Carmustine Ifosfamide Streptozocin Dacarbazine Melphalan	Gemcitabine Fludarabine Interferons Interleukin-2 Methotrexate Pemetrexed Przeciwciała monoklonalne Raltitrexed Tensirolimus Thiotepa
<b>Antybiotyki antracyklinowe</b>	<b>Antybiotyki antracyklinowe</b>	
Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Mitoxantrone*	Liposomal Doxorubicin Liposomal Daunorubicin Mitoxantrone	
<b>Antybiotyki inne</b>	<b>Inhibitory topoizomerazy II</b>	
Dactinomycin Mitomycin	Etoposide Teniposide	
<b>Alkaloidy Vinca</b>	<b>Antymetabolity</b>	
Vincristine Vinblastine Vindesine Vinorelbine	Fluorouracil	
<b>Taksany</b>	<b>Pochodne platyny</b>	
Docetaxel* Paclitaxel	Carboplatin Cisplatin Oxaliplatin*	
<b>Inne</b>	<b>Inhibitory topoizomerazy I</b>	
Trabectedin	Irinotecan Topotecan	

\*) lek w pojedynczych badaniach wykazał działanie zarówno powodujące owrzodzenia i martwicę tkanek jak i działanie drażniące na ścianę naczyń krwionośnych i tkanek

Wynaczynienie wymaga natychmiastowego działania, a w najczęstszych przypadkach nawet pilnej interwencji chirurgicznej.

Jeżeli podejrzewane jest wynaczynienie, wkłucie nie może być usunięte i podjęte powinny być czynności ratunkowe (Algorytmy postępowania nr 1 i 2).

Większości wynaczynień można zapobiec poprzez systematyczne szkolenie całego personelu biorącego udział w leczeniu chemioterapią (lekarzy, pielęgniarek oraz

farmaceutów), przestrzeganie procedur i stosowanie potwierdzonych technik podaży leku.

Szczególną uwagę trzeba poświęcić także profilaktyce i zapobieganiu wynaczyniom. W tym celu należy regularnie powtarzać szkolenia dla personelu, odpowiednio wcześnie identyfikować pacjentów z grupy podwyższzonego ryzyka wystąpienia wynaczynienia, często kontrolować miejsce wkładania.

Konieczne jest również odpowiednie uświadomienie pacjentów, a także ich rodzin/opiekunów w zakresie obserwacji miejsca podania i szybkiego zgłoszenia niepokojących symptomów.

Takie działania umożliwiają szybkie rozpoznanie i wdrożenie leczenia, a w konsekwencji zminimalizowanie niekorzystnych skutków wynaczynienia (Tabele nr 2 i 3).

**Tabela 17.** Czynniki zwiększące ryzyko wynaczynienia zależne od pacjenta i od procedur postępowania (opracowano na podstawie wytycznych ESMO-EONS 2012 [11])

Zależne od pacjenta:	Zależne od procedury wkładania i podaży leku:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• żyły małe i delikatne,</li> <li>• żyły uszkodzone po wielu wcześniejszych cyklach chemioterapii,</li> <li>• żyły wypukłe, ale ruchome (np. u osób starszych),</li> <li>• choroby związane z zaburzonym przepływem krwi (np. zespół Raynauda, zaawansowana cukrzyca, inne ciężkie choroby żył obwodowych),</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia i skłonność do krwawień,</li> <li>• otyłość i utrudniony dostęp do żył,</li> <li>• upośledzone czucie obwodowe,</li> <li>• utrudniona komunikacja z pacjentem (brak wczesnego zgłoszenia niepokojących symptomów),</li> <li>• mączące, długotrwałe wlewy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedostatecznie wyszkolony personel,</li> <li>• wielokrotne próby nakłucia żyły,</li> <li>• niewłaściwy wybór miejsca wkładania,</li> <li>• wstrzyknięcia „bolusy”,</li> <li>• wysokie ciśnienie infuzji,</li> <li>• wybór sprzętu (rodzaj wkładania, rozmiar, użycie metalowej igły typu „motylek”),</li> <li>• niewłaściwe założenie wkładania, zbyt duża jego ruchomość, utrudniony dostęp do portu.</li> </ul>

**Tabela 18.** Sposoby zmniejszania ryzyka wynaczynienia (opracowano na podstawie wytycznych ESMO-EONS 2012 [11])

<b>Miejsce wkłucia:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór miejsca powinien być dobrze przemyślany, jeżeli dostęp do żył obwodowych jest utrudniony to należy rozważyć zastosowanie wkłucia centralnego,</li> <li>• do wkłucia obwodowych zalecane są duże żyły na przedramieniu,</li> <li>• wkłucia powinny być oddalone od stawów,</li> <li>• wkłucia nie powinno się zakładać na wewnętrznej stronie nadgarstka i na kończynach dolnych,</li> <li>• żyły w zgięciu łokcia lub na stronie grzbietowej dłoni nie są zalecane, w szczególności dla leków powodujących ovrzodzenia i martwicę tkanek,</li> <li>• należy unikać miejsc z obrzękiem limfatycznym,</li> <li>• wkłucie po stronie mastektomii jest dyskusyjne.</li> </ul>
<b>Cewnik:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• metalowe igły typu „motylek” nie mogą być stosowane, ponieważ mogą się łatwo przesuwać i spowodować przebitie żyły,</li> <li>• należy używać cewników o odpowiedniej elastyczności,</li> <li>• dla leków powodujących ovrzodzenia i martwicę tkanek, o długim czasie wlewu wysoko rekomendowane jest wkłucie centralne.</li> </ul>
<b>Procedury:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• po założeniu wkłucia należy sprawdzić czy możliwe jest odciągnięcie krwi, następnie należy przepłukać wkłucie 10 ml 0,9% NaCl i upewnić się, że nie ma symptomów wynaczynienia,</li> <li>• zaleca się przepłukiwanie wkłucia 10-20 ml 0,9% NaCl pomiędzy podaniem kolejnych leków,</li> <li>• przez cały czas podaży bolusa należy kontrolnie sprawdzać możliwość odciągnięcia (zaspirowania) krwi,</li> <li>• szczególnie zaleca się regularną kontrolę umiejscowienia wkłucia i obserwację pod kątem pojawienia się takich symptomów jak obrzęk, ból, narastające w trakcie podaży leku zaczernienie okolicy wkłucia,</li> <li>• iniekcja w postaci bolusa dla leków powodujących ovrzodzenia i martwicę tkanek powinna być zawsze wykonywana z jednoczesną infuzją obojętnego roztworu płuczającego.</li> </ul>

Szczególnym rodzajem wynaczynienia leku cytostatycznego jest **wynaczynienie z wkłucia centralnego**.

Zdarza się ono bardzo rzadko. Roztwór może się gromadzić w śródpiersiu, jamie opłucnowej lub tkance podskórnej w okolicy szyi i klatki piersiowej. Najczęstszym objawem jest ostry ból w klatce piersiowej. W celu jego potwierdzenia należy wykonać badanie obrazowe klatki piersiowej (RTG lub TK).

Postępowanie polega na wstrzymaniu wlewu oraz aspiracji roztworu przez wkłucie centralne w ilości tak dużej jak to możliwe. Jeżeli wynaczynieniu uległ lek z grupy antracyklin należy rozważyć podanie dexrazoxanu jako specyficznej odtrutki oraz chirurgiczny drenaż pozostałego roztworu. W przypadku wystąpienia zapalenia śródpiersia lub opłucnej należy rozważyć podanie antybiotyków, dożylnych kortykosteroidów i leków przeciwbólowych w celu zmniejszenia objawów. Szczegółowe postępowanie opisane jest w Algorytmie nr 2.

W przypadku podejrzenia wynaczynienia należy zawsze wykluczyć podrażnienie i zapalenie żyły.

W każdej jednostce prowadzącej leczenie onkologiczne powinny być łatwo dostępne:

- wytyczne dotyczące zapobiegania wynaczynieniom,
- instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia wynaczynienia,
- zestaw pierwszej pomocy do natychmiastowego zastosowania w przypadku wystąpienia wynaczynienia,
- formularz dokumentujący wystąpienie i leczenie wynaczynienia.

Skład zestawu pierwszej pomocy do natychmiastowego zastosowania w przypadku wynaczynienia powinien być opracowany przy współudziale farmaceuty, z uwzględnieniem specyfiki danej jednostki.

Każde stwierdzone wynaczynienie jako zdarzenie niepożądane musi być zgłoszone i odpowiednio udokumentowane.

Formularz dokumentujący wystąpienie i leczenie wynaczynienia musi zawierać następujące dane:

- Imię i nazwisko pacjenta oraz jego PESEL/datę urodzenia
- Datę i godzinę wystąpienia wynaczynienia
- Nazwę wynaczynionego leku oraz użytego rozcieńczalnika
- Stwierdzone symptomy wynaczynienia (w tym również podane przez pacjenta)
- Opis rodzaju wkładu
- Określenie obszaru wynaczynienia oraz przybliżona objętość wynaczynionego leku
- Opis podjętych działań z datą i godziną

Zalecana jest dokumentacja fotograficzna miejsca wynaczynienia w celu obserwacji zmian i ułatwienia dalszego postępowania. Pacjent musi być poinformowany o skali problemu i możliwych konsekwencjach.

Kontrola pacjenta po wynaczynieniu leków powodujących owrzodzenia i martwicę tkanek jest bardzo istotna, ponieważ niektóre symptomy wynaczynienia mogą być początkowo słabo widoczne i narastają w kolejnych dniach. Stopniowo mogą się nasilać: stan zapalny, zaczerwienienie, obrzęk i ból, które po kilku dniach, a nawet tygodniach mogą ewoluować aż do martwicy tkanek. W związku z powyższym zaleca się kontrolę pacjenta codziennie lub raz na 2 dni w pierwszym tygodniu po wynaczynieniu, a następnie raz w tygodniu, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Niektóre leki (Tabela 15) pomimo prawidłowego podania mogą wywołać reakcje miejscowe przypominające wynaczynienie. Mogą one powodować miejscowe re-

akcje skórne albo chemiczne zapalenie żyły. Dlatego bardzo istotne jest odróżnienie tych objawów.

Miejscowe reakcje skórne charakteryzują się rumieniem wokół wkłucia i wzdłuż żyły, pokrywką oraz świadem.

Chemiczne zapalenie żył często prowadzi do zakrzepicy lub zwłóknienia żyły, może dawać uczucie pieczenia w miejscu wkłucia i skurcze wzdłuż żyły proksymalnie do miejsca wkłucia.

**Tabela 19.** Leki cytotoksyczne mogące wywołać reakcje miejscowe niebędące wynaczynieniem (opracowano na podstawie wytycznych ESMO-EONS 2012 [11])

Miejscowe reakcje skórne	Chemiczne zapalenie żyły
Aspariginase	Amsacrine
Cisplatin	Carmustine
Daunorubicin	Cisplatin
Doxorubicin	Dacarbazine
Epirubicin	Epirubicin
Fludarabine	Fluorouracil (jako ciągła infuzja w połączeniu z Cisplatyną)
Mechlorethamine	Gemcitabine
Melphalan	Mechlorethamine
	Vinorelbine

## 17.1 ALGORYTM NR 1 POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU WYNACZYNIENIA Z WKŁUCIA OBWODOWEGO

### ALGORYTM nr 1 postępowania w przypadku wynaczynienia z wkłucia obwodowego

#### Krok 1.

Przerwać wlew i odłączyć od wkłucia. Pozostawić igłę na miejscu.

#### Krok 2.

Zidentyfikować wynaczyniony lek.

#### Krok 3.

Pozostawiając wkłucie na miejscu, spróbować delikatnie odciągnąć przez kaniulę możliwie największą ilość wynaczynionego roztworu. Nie należy uciskać na obszar wynaczynienia. Zanotować w dokumentacji pacjenta usuniętą objętość roztworu. Usunąć kaniulę.

#### Krok 4.

Zaznaczyć długopisem obwód obszaru wynaczynienia.

**Krok 5.**

Wezwać lekarza. Jak najszybciej rozpocząć działania specyficzne.

**Leki powodujące owrzodzenia i martwicę tkanek oraz drażniące ścianę naczyń**
**Zlokalizować i neutralizować**

dla leków:

- Antybiotyki antracyklinowe
- Antybiotyki inne (mitomycin, dactinomycin)
- Leki alkilujące

**Rozproszyć i rozcieńczyć**

dla leków:

- Alkaloidy Vinca
- Taksany
- Sole platyny

**Leki niedrażniące ściany naczyń**

Zastosować miejscowo **zimne**, suche okłady/kompresy

**Krok 5A.****MIEJSOWO**

Przykładać **zimne**, suche okłady/kompresy (na 20 minut, 4 razy dziennie przez 1-2 dni). Nie stosować kompresów zawierających alkohol.

**Krok 5A.****ROZPROSZENIE**

Przykładać **ciepłe**, suche okłady/kompresy (na 20 minut, 4 razy dziennie przez 1-2 dni).

**Krok 5B.****NEUTRALIZACJA**

Użyć specyficznego antidotum.

**ANTYBIOTYKI ANTRACYKLINOWE:**

- DMSO<sup>1</sup>
- Dexrazoxane<sup>2</sup>

**MITOMYCIN:**

- DMSO<sup>1</sup>

**Krok 5B.****ROZCIEŃCZENIE**

Podawać środki zwiększające resorpcję.

**ALKALOIDY VINCA i TAKSANY:**

- Hyaluronidase<sup>3</sup>

**SOLE PLATYNY** (Cisplatin >20ml, stężenie  $\geq 0,5\text{mg/ml}$ ):

- Tiosiarczan sodu<sup>4</sup>

<sup>1)</sup> **DMSO 99% (Dimetylosulfotlenek)** – zastosować możliwie najszybciej, najlepiej w ciągu 10 min. od wystąpienia wynaczynienia. Stosować miejscowo 4 krople na  $10\text{ cm}^2$  skóry, na powierzchnię dwukrotnie większą od obszaru wynaczynienia, pozostawić do wyschnięcia bez opatrunku. Powtarzać co 8 godz. przez tydzień.

<sup>2)</sup> **Dexrazoxane** – zastosować możliwie najszybciej, nie później niż 6 godzin od wystąpienia wynaczynienia. Podawać dożylnie przez 3 kolejne dni: w 1 i 2 dniu po  $1000\text{ mg/m}^2$  (max.  $2000\text{ mg}$ ), w 3 dniu  $500\text{ mg/m}^2$  (max.  $1000\text{ mg}$ ). U pacjentów z klirensem kreatyniny  $<40\text{ ml/min}$ . dawka leku powinna być zredukowana do 50%.

<sup>3)</sup> **Hyaluronidase** – stosować we wstrzyknięciach podskórnych wokół miejsca wynaczynienia po rozpuszczeniu 150 j.m. w 1 ml 0,9%NaCl. Zwykle stosowana dawka to 150 j.m. na 1 ml wynaczynionego leku, tj. 150-900 j.m. (1-6 ml).

<sup>4)</sup> **Tiosiarczan sodu** – przygotować 4% (0,17mol/L) roztwór poprzez zmieszanie 4 ml 10% roztworu tiosiarczanu sodu z 6 ml sterylnej wody do iniekcji. Podać podskórnie 3-10 ml roztworu w miejscu wynaczynienia. Objętość roztworu dostosować do wielkości wynaczynienia.

**Krok 6.**

Unieść i unieruchomić kończynę. W razie potrzeby podać leki przeciwbólowe.

## 17.2 ALGORYTM NR 2 POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU WYNACZYNIENIA Z WKŁUCIA CENTRALNEGO

### ALGORYTM nr 2 postępowania w przypadku wynaczynienia z wkłucia centralnego

**Krok 1.**

Przerwać wlew i odłączyć od wkłucia. Nie usuwać kaniuli.

**Krok 2.**

Zidentyfikować wynaczyniony lek.

**Krok 3.**

Pozostawiając wkłucie na miejscu, spróbować delikatnie odciągnąć przez kaniulę możliwie największą ilość wynaczynionego roztworu. Nie należy uciskać na obszar wynaczynienia. Zanotować w dokumentacji pacjenta usuniętą objętość roztworu. Usunąć kaniulę. W przypadku wynaczynienia do tkanki podskórnej podjąć dodatkowo działania specyficzne jak w przypadku wynaczynienia z wkłucia obwodowego.

**Krok 4.**

Działania specyficzne: jeżeli wynaczynionym lekiem jest ANTRACYKLINA rozważyć wcześnie podaż dozylną leku Dexrazoxane.

**Krok 5.**

Zidentyfikować obszar wynaczynienia wykonując pilne RTG lub TK klatki piersiowej. Niezwłocznie skonsultować się z chirurgiem.

**OPŁUCNA****Krok 6.**

Rozważyć pilne nakłucie lub drenaż jamy opłucnej.

**ŚRÓDPIERSIE****Krok 6.**

Rozważyć pilną torakoskopię lub torakotomię.

**TKANKA PODSKÓRNA****Krok 6.**

Rozważyć drenaż chirurgiczny wynaczynionego roztworu.

**PŁYNOTERAPIA****LECZENIE PRZECIWBÓLOWE****ROZWAŻYĆ ANTYBIOTYKOTERAPIĘ I TLENOTERAPIĘ****Postępująca poprawa:**

Opieka ambulatoryjna

**Brak poprawy:**

Wykonać TK

**Stopniowo odstawać leki przeciwbólowe**

**Rozważyć dalsze procedury chirurgiczne**

Usunąć wkłucie centralne

Rozważyć założenie nowego wkłucia centralnego po przeciwej stronie lub wkłucia obwodowego do następnych podań leków.

## 18. PODAWANIE LEKÓW CYTOKSYCZNYCH NA ODDZIAŁACH

Za postępowanie z lekami cytotoksycznymi na oddziale odpowiedzialni są ordinant i pielęgniarka oddziałowa lub osoby przez nich upoważnione.

Dotyczy to przyjmowania, przechowywania i podawania leków cytotoksycznych, postępowania ze skażonymi odpadami, postępowania w sytuacji awaryjnej (rozlanie leku cytotoksycznego), po wynaczynieniu leku cytotoksycznego, jak również postępowania z wydalinami i wydzielinami pacjenta. Pielęgniarka po otrzymaniu leku z Centralnej Pracowni Leków Cytotoksycznych powinna sprawdzić jego warunki przechowywania i trwałość. Do czasu podania pacjentowi przygotowany wcześniej lek cytotoksyczny należy przechowywać we właściwych warunkach, w wyodrębnionym miejscu (np. oddzielna półka na leki, oddzielna półka w lodówce).

### **Zalecenia dla personelu podającego leki cytotoksyczne pacjentowi:**

- Należy stosować strój ochronny: jednorazowy fartuch oraz jednorazowe rękawice zmieniane po każdym podaniu.
- Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić jego zgodność ze zleceniem lekarskim (nazwisko i imię pacjenta, pesel, nazwę leku, dawkę, rozieńczalnik oraz datę, godzinę i drogę podania).
- Lek cytotoksyczny powinien być podawany do naczynia żylnego gwarantującego bezpieczny przebieg infuzji/iniekcji. Docelowo wskazane jest stosowanie portów naczyniowych.
- Dożylnych leków cytotoksycznych nie wolno podawać za pomocą igły. Należy stosować poliuretanowe kaniule dożyłne (nawet, jeśli lek należy podać w bolusie lub w krótkotrwałym wlewie).
- Należy unikać drobnych i kruchych naczyń żylnych.
- Nie wolno umieszczać kaniuli w żyle kończyny z obrzękiem limfatycznym i niesprawnej neurologicznie. Należy unikać naczyń żylnych sąsiadujących ze ścięgnami, nerwami i tętnicami.
- Jeśli lek podaje się w powolnym wlewie, kaniulę należy umieścić na przedramieniu, a nie na dłoni.
- Przed podaniem leku cytotoksycznego kaniulę należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Procedurę należy powtórzyć po zakończeniu podawania leku.
- Lek cytotoksyczny należy podawać w systemie zamkniętym w postaci dwu lub wielodrożnego przyrządu do chemioterapii, który zabezpiecza pacjenta i personel przed skażeniem. Na linii z lekiem cytotoksycznym przyrząd nie może posiadać odpowietrznika, a jeśli jest to musi on pozostać zamknięty.
- Pielęgniarka powinna wypełnić jedną linię płynem obojętnym, a drugą podłączyć za pomocą bezigowego połączenia typu Luer-Lock do pojemnika z lekiem cytotoksycznym. W pierwszej kolejności należy wypełnić linię płyn-

nem obojętnym. Po sprawdzeniu działania kaniuli należy zamknąć przepływ płynu obojętnego i uruchomić przepływ leku do żyły. Po zakończeniu podawania leku cytostatycznego należy ponownie uruchomić przepływ płynu obojętnego celem przepłukania linii infuzyjnej i dostępu żylnego.

Zaleca się opracowanie instrukcji postępowania dla pacjenta otrzymującego chemioterapię.

Farmaceuci zobowiązani są do okresowych kontroli (przynajmniej dwa razy w roku) sposobu przechowywania i podawania leków na oddziale, a także sprawdzenia kompletności zestawu awaryjnego i zestawu pierwszej pomocy do natychmiastowego zastosowania w przypadku wystąpienia wynaczynienia.

Farmaceuci powinni również aktywnie uczestniczyć w tworzeniu wszelkich procedur związanych z lekami cytostatycznymi we wszystkich jednostkach, gdzie takie leki są podawane.

## 19. OPIEKA FARMACEUTYCZNA NAD PACJENTEM ONKOLOGICZNYM

Farmaceuci powinni wdrażać opiekę farmaceutyczną nad pacjentem. W ramach tej usługi, należy dążyć do bezpośredniego kontaktu z pacjentami, którzy mają być poddani leczeniu. Usługa ukierunkowana na pacjenta jest świadczona przy uwzględnieniu specyfiki właściwej dla pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych.

Farmaceuta powinien zapewniać pacjentowi onkologicznemu dobrą jakościowo i dobrze zaplanowaną opiekę farmaceutyczną zarówno przed jak i w trakcie chemioterapii. Na tę opiekę składają się udzielanie pacjentowi informacji oraz nadzorowanie ogólnej opieki nad nim z farmaceutycznego punktu widzenia. Zakres doradzania powinien obejmować efekty działania stosowanych leków cytostatycznych i wspomagających, metody podawania leku, związane z nim działania niepożądane i interakcje lekowe (leki OTC, preparaty roślinne, żywność). Ważne też jest omówienie z pacjentem tego jak ma postępować w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub interakcji i w jaki sposób można im zapobiegać.

Bardzo ważną rolą farmaceuty w procesie opieki nad pacjentem są działania ukierunkowane na zwiększenie współpracy pacjenta i stosowania się do zaleceń. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku, kiedy terapia przeciwnowotworowa prowadzona jest z wykorzystaniem doustnych form leków, a pacjent nie przebywa w szpitalu. Dzięki szeroko rozumianemu postępowi w medycynie coraz więcej leków przeciwnowotworowych posiada postać doustną, która jest dla pacjenta znacznie wygodniejsza i mniej uciążliwa. Warunkiem skuteczności takiego leczenia jest jednak regularne zażywanie leków zgodnie z ich schematem dawkowania oraz szczegółowymi zaleceniami (np. konieczność przyjmowania z pokarmem).

Jeśli pacjent nie przyjmuje leków regularnie, oczekiwany na podstawie badań klinicznych efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty. Zaledwie około 50% pacjentów cierpiących na schorzenia przewlekłe postępuje zgodnie z zaleceniami. Nieprzestrzeganie zaleceń przez wielu chorych, poza wpływem na ich zdrowie, ma również poważne konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Określenie „przestrzeganie zaleceń” (**compliance**) zazwyczaj zakłada pasywny udział leczonego, polegający wyłącznie na dostosowaniu się do zaleceń lekarza, co, jak pokazuje praktyka, szczególnie w leczeniu długoterminowym często zawodzi. Chory musi być w tym procesie także stroną aktywną, a strategia leczenia powinna być wynikiem jego „porozumienia z lekarzem” (**concordance**). Dlatego preferowanym określeniem jest „trzymanie się planu terapeutycznego” (**adherence**). Zrozumienie przez chorego sensu działań diagnostycznych i leczniczych sprzyja ich akceptacji i zasadniczo poprawia efektywność terapii. Jedynie świadoma, partnerska współpraca obu stron może doprowadzić do zasadniczej zmiany postawy pacjenta, a często także osób z jego najbliższym otoczeniem.

go otoczenia – z biernej (oczekiwania na chorobę z nadzieją, że się nie pojawi) na czynną (świadome działania mające na celu kontrolowanie stanu zdrowia i zapobieganie ewentualnym chorobom) [6].

Działając w ramach opieki farmaceutycznej nad pacjentem onkologicznym farmaceuci powinni wzmacniać „compliance” i „adherence” pacjentów, zaś poziom przestrzegania zaleceń powinien być weryfikowany i monitorowany (np. poprzez prowadzenie dzienniczka lekowego lub sprawdzenie, ile dawek leku nie zostało przyjęte).

Opieka farmaceutyczna powinna być zapewniona pacjentowi przez cały okres leczenia. Zalecane jest zapewnienie pacjentowi materiałów i instrukcji pisemnych. Przebieg opieki farmaceutycznej powinien być dokumentowany. Pożądana jest też interdyscyplinarna współpraca z lekarzami, pielęgniarkami i przedstawicielami innych zawodów medycznych uczestniczących w opiece nad pacjentem.

## 19.1 OPRACOWANIE PLANU OPIEKI FARMACEUTYCZNEJ

Opracowanie planu opieki jest podstawowym elementem koncepcji opieki farmaceutycznej. Plan ten pozwala na zapewnianie pacjentowi stałej opieki najwyższej jakości. Jest on tworzony według schematu **S O A P:**

**S** – informacje subiektywne: informacje pacjenta o występujących u niego objawach i problemach lekowych.

**O** – informacje obiektywne: dane mierzalne lub zaobserwowane reakcje.

**A** – ocena i analiza zebranych informacji subiektywnych i obiektywnych pod kątem występowania u pacjenta problemów lekowych.

**P** – plan, przy współudziale pacjenta i jego lekarza należy określić cele terapeutyczne i zaplanować sposób ich realizacji. Zadaniem farmaceuty jest ustalenie działań niezbędnych do jego realizacji. Skuteczność tych działań może być oceniana za pomocą określonych parametrów kontrolnych.

Istotnym elementem przygotowania planu opieki farmaceutycznej jest przegląd lekowy (MUR – *Medicine Use Review*). Usługa ta polega na analizie wszystkich leków, które zażywa pacjent w celu identyfikacji potencjalnych problemów lekowych takich jak np. polipragmazja, czy interakcje lekowe. Przegląd lekowy powinien dotyczyć wszystkich leków stosowanych przez pacjenta – zarówno tych zaordynowanych przez lekarza, jak i leków dodatkowych. Przegląd lekowy jest również okazją do spokojnej rozmowy z pacjentem o jego farmakoterapii i powinien mieć również wymiar edukacyjny.

## 19.2 DOSTOSOWANIE DAWKI LEKU

W ramach prowadzonej opieki farmaceutycznej farmaceuta może sugerować lekarzowi potrzebę zmiany dawki leku w oparciu o wyniki badań pacjenta. Leki cytotoksyczne to leki o wąskim indeksie terapeutycznym. W przypadku wystąpienia stanów patologicznych wpływających na farmakokinetykę leków, należy dostosować dawkę leku w celu osiągnięcia optymalnego efektu terapeutycznego oraz uniknięcia nasilonej toksyczności.

### 19.2.1 Dawkowanie leków cytotoksycznych w niewydolności nerek

Niewydolność nerek wiąże się ze zmniejszeniem eliminacji leków wydalanych z moczem. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji leków i ich metabolitów, co zazwyczaj skutkuje zwiększoną toksycznością.

W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkowanie odpowiednio do stopnia ciężkości niewydolności. Karty charakterystyki leków cytotoksycznych zawierają wytyczne określające zasady redukcji dawki w zależności od stopnia niewydolności nerek.

Najczęściej stosowanym parametrem do oceny wydolności nerek jest klirens kreatyniny. Do obliczenia klirensu kreatyniny stosuje się zwykle formułę matematyczną (np. wzór Cockrofta-Gaulta), jednak najdokładniejszy wynik uzyskać można przy zleceniu całodobowej zbiórki moczu z następczą oceną laboratoryjną.

W przypadku niektórych leków istnieją formuły dawkowania bazujące na ocenie wydolności nerek. Takim lekiem jest karboplatyna, której dawka może być obliczana dla określonego AUC na podstawie informacji o klirensie kreatyniny, stosuje się tu wzór Calverta.

Wzór Cockrofta-Gaulta:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{m.c.}}{72 \times S_{cr}} \times W$$

$C_{cr}$  – klirens kreatyniny [ml/min]

$S_{cr}$  – stężenie kreatyniny  
w surowicy [mg/dl]

wiek – [lata]

m.c. – masa ciała [kg]

W – wskaźnik płci – 0,85 (dla kobiet)  
lub 1,0 (dla mężczyzn)

Wzór Calverta:

$$D = \text{AUC} \times [C_{cr} + 25]$$

D – Dawka karboplatyny [mg]

AUC – żądana wartość AUC  
(zwykle w zakresie 2-7)

$C_{cr}$  – klirens kreatyniny [ml/min]

### **19.2.2 Dawkowanie leków cytotoksycznych w niewydolności wątroby**

Niewydolność wątroby wpływa głównie na procesy metabolizmu i eliminacji leków. W zależności od stopnia niewydolności i rodzaju leku konieczne jest dostosowanie dawki do stopnia uszkodzenia wątroby. Karty charakterystyki leków cytotoksycznych zawierają wytyczne określające zasady dostosowania dawki w zależności od stopnia niewydolności wątroby. W przypadku niewydolności wątroby nie zawsze niezbędne jest zmniejszenie dawkowania – dla proleków uzyskujących swoją aktywność w drodze przemian zachodzących w wątrobie może być konieczne zwiększenie dawki lub zwiększenie częstotliwości dawkowania [9].

Oceny stopnia uszkodzenia wątroby nie dokonuje się na podstawie jednego parametru laboratoryjnego. W praktyce klinicznej stosuje się oceny oparte o analizę większej ilości parametrów, np. skalę Childa-Pugha.

### **19.2.3 Dawkowanie leków cytotoksycznych w przypadku wystąpienia zaburzeń w obrazie krwi**

Leczenie przeciwnowotworowe może upośledzać działanie układu krwiotwórczego. W wyniku stosowania leków cytotoksycznych najczęściej dochodzi do rozwoju neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości.

#### **NEUTROPENIA**

Neutropenia rozwija się na skutek mielotoksyczności leków cytotoksycznych. Stopień nasilenia jest zwykle zależny od dawki i rodzaju stosowanych leków i ich połączeń. Z klinicznego punktu widzenia za istotny uważa się spadek neutrofilii poniżej 1000/ $\mu$ l [8]. Duże nasilenie neutropenii wiąże się z ryzykiem rozwoju infekcji, jak również rozwojem gorączki neutropenicznej.

Znaczące nasilenie neutropenii skutkujące rozwojem zakażeń zmusza do obniżenia dawek leków cytotoksycznych, a nawet do opóźnienia kolejnych cykli chemioterapii, co może negatywnie wpływać na intensywność i skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. W przypadku rozwoju gorączki neutropenicznej może dojść do pojawienia się poważnych powikłań – np. niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, niewydolność serca, rozsiane krzepnięcia wewnętrzne, zaburzenia świadomości. Ryzyko zgonu w następstwie powikłań gorączki neutropenicznej wynosi około 5% [8].

Profilaktyka neutropenii polega na stosowaniu leków z grupy czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) – pegfilgrastym, lipegfilgrastym, filgrastym. W przypadku rozwoju gorączki neutropenicznej lekarz może zadecydować o włączeniu antybiotykoterapii.

Rola farmaceuty w zapobieganiu rozwoju i powikłań neutropenii powinna polegać na edukacji pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania leków z grupy G-CSF (postępowanie z lekiem – są to preparaty termolabilne, odpowiedni czas rozpoczęcia terapii), jak również przypomnieniu zasad postępowania dotyczących konieczności unikania źródeł potencjalnych infekcji.

## TROMBOCYTOPENIA

Małopłytkowość rozwija się najczęściej wskutek toksycznego działania leków cytotoxisycznych na szpik kostny. Za małopłytkowość uznaje się spadek liczby płytek krwi (trombocytów) poniżej 150000/ $\mu$ l. W przypadku wielu leków przeciwnowotworowych za dolną granicę liczby płytek krwi, która umożliwia prowadzenie terapii uznaje się poziom 100000/ $\mu$ l. Objawy małopłytkowej skazy krewotocznej najczęściej występują przy liczbie płytek krwi poniżej 30000/ $\mu$ l [8].

Stopień nasilenia polekowej trombocytopenii często zależy od rodzaju i dawki stosowanych leków cytotoxisycznych. Bezobjawowa małopłytkowość najczęściej nie wymaga leczenia. W przypadku zaobserwowania istotnego spadku liczby płytek krwi należy postępować zgodnie z wytycznymi dla danego leku – najczęściej jest to obniżenie poziomu dawkowania lub opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu.

W przypadku rozwoju nasilonej małopłytkowości lekarz podejmuje decyzję o włączeniu dodatkowego leczenia (np. glikokortykosteroidy, przetaczanie koncentratu krwinek płytowych).

## NIEDOKRWISTOŚĆ

Niedokrwistość oznacza zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy wartości przyjmowanych za prawidłowe (dla kobiet – 12–14 g/dl; dla mężczyzn – 14–18 g/dl) [8].

Niedokrwistość może być wynikiem chorób współistniejących, rozwoju samego procesu nowotworowego, może być również efektem prowadzonego leczenia (chemioterapia, radioterapia).

Analogicznie jak w przypadku neutropenii i trombocytopenii – nasisiona niedokrwistość może wymagać zmniejszenia intensywności terapii przeciwnowotworowej. Z powodu doniesień o zwiększym ryzyku powikłań zatorowo-zakrzepowych podczas stosowania preparatów białek stymulujących erytropozę (erythropoetyny, ESP – erythropoiesis stimulating proteins), lekarz prowadzący dokonuje oceny ryzyka i na jej podstawie decyduje o włączeniu tych leków. Ewentualne stosowanie ESP może dotyczyć wyłącznie chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii z niedokrwistością wyrażoną stężeniem hemoglobiny w zakresie 9–11 g/dl. Należy zakoń-

czyć leczenie po uzyskaniu stężenia hemoglobiny 12 g/dl lub stwierdzeniu wzrostu stężenia powyżej 1 g/dl/tydzień (monitorowanie stężenia hemoglobiny do czasu zaprzestania leczenia przynajmniej raz na 2–3 tygodnie) [8].

#### 19.2.4 Dostosowanie dawki leków cytotoksycznych w zależności od innych stanów patologicznych

Modyfikacji dawkowania leków cytotoksycznych mogą wymagać również inne stany patologiczne. Dostosowanie dawkowania może być konieczne w przypadku m.in.:

- wystąpienia nasilonych efektów toksyczności leków – np. objawy skórne, neuropatia;
- obniżenia odporności i rozwoju związań z nią infekcji lub reaktywacji wirusów latentnych – np. CMV (Cytomegalowirus), EBV (Epstein-Barr Virus).

W przypadku niektórych leków – zwłaszcza leków biologicznych, może wystąpić nadwrażliwość na lek rozwijająca się podczas jego podawania. Nadwrażliwość ta może się manifestować m.in. dreszczami, zimnym potem, spadkiem ciśnienia krwi, zaburzeniami świadomości – aż do rozwoju wstrząsu. Zwłaszcza w przypadku leków biologicznych można zminimalizować objawy nadwrażliwości poprzez zastosowanie zmniejszonej prędkości podania tych preparatów, co wydłuża jednak czas infuzji. W przypadku leków o wysokim potencjale wywoływanego objawów wstrząsowych zalecane jest używanie do podania elektronicznych pomp infuzyjnych, które w sposób precyzyjny regulują prędkość podaży zgodnie z protokołem podawania danego preparatu.

### 19.3 CHRONOONKOLOGIA

Chronofarmakoterapia to optymalizacja leczenia farmakologicznego przez dawkowanie leków dostosowane do rytmu dobowego pacjenta. Celem jest uzyskanie optymalnej biodostępności z jednoczesną minimalizacją działań niepożądanych.

Stosując chronofarmakoterapię należy uwzględnić rytm dobowy kinetyki leków. Dobowy rytm aktywności metabolicznej wątroby ma szczególne znaczenie w odniesieniu do farmakokinetyki leków metabolizowanych w znacznym stopniu przez efekt pierwszego przejścia. Największą aktywność metaboliczną wątroby obserwuje się w godzinach popołudniowych [9].

Wydalanie z moczem niektórych leków i ich metabolitów może również zależeć od rytmu dobowego. Cisplatyna jest wydalana przez nerki we wczesnych godzinach rannych w większym stężeniu i jest wtedy bardziej nefrotoksyczna niż po podaniu wieczorem [9].

Optymalizacja dawkowania w czasie dnia powinna również dotyczyć leków wspomagających lub wchodzących w skład premedykacji. W celu uniknięcia działań niepo-

żądanych glikokortykosteroidów podaje się je dostosowując przedział dawkowania do chronofizjologii osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, to znaczy 75% dawki w godzinach 7.00–8.00, a pozostałą część dawki w godzinach 14.00–15.00 [9].

Zasady chronoonkologii powinny być również brane pod uwagę w związku z występowaniem specyficznych dla danego leku działań niepożądanych. Stosowany w terapii m.in. szpiczaka mnogiego talidomid wywołuje senność, stąd zalecane jest przyjmowanie tego leku w godzinach wieczornych.

## 19.4 LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

### 19.4.1 Prewencja nudności i wymiotów

Nudności i wymioty w trakcie leczenia onkologicznego są postrzegane przez pacjentów jako uciążliwe i szczególnie trudne do zniesienia. Oprócz dyskomfortu, wymioty powodują zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie, anoreksję, wyniszczenie, zachłyścowe zapalenie płuc, a w konsekwencji – ich stopień i nasilenie może być przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia. Dlatego bardzo ważne jest zapewnienie pacjentom wspomagającego leczenia przeciwwymiotnego, które powinno zostać włączone jeszcze przed podaniem pierwszych leków cytotoksycznych.

W wyborze odpowiednich działań terapeutycznych należy kierować się:

- emetogennymi właściwościami leku lub kombinacji leków cytotoksycznych (tabela 20),
- indywidualnymi czynnikami ryzyka pacjenta,
- stopniem nasilenia nudności i wymiotów,
- danymi zgodnymi z medycyna opartą na faktach i wytycznymi terapeutycznymi towarzystw naukowych,
- aspektami farmakoekonomicznymi.

Wdrażanie wybranych działań terapeutycznych powinno być wspomagane przez:

- współpracę pomiędzy pacjentem, lekarzem, farmaceutą i innym specjalistą,
- stosowanie środków wspomagających zdyscyplinowanie pacjenta,
- dodatkowe działania profilaktyczne.

**Tabela 20.** Potencjał emetogenny wybranych leków cytotoksycznych podawanych dożylnie (Kris et al. 2006)

Potencjał emetogenny	Częstość wystąpienia wymiotów [%]	Substancja
Wysoki	< 90	karmustyna cisplatyna cyklofosfamid > 1500 mg/m <sup>2</sup> dakarbazyna cyklofosfamid w skojarzeniu z doksurubicyną
Średni	30-90	karboplatyna oksaliplatyna cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m <sup>2</sup> cytarabina > 1 g/m <sup>2</sup> doksurubicyna > 60 mg/m <sup>2</sup> epirubicyna daunorubicyna ifosfamid irynotekan
Niski	10-30	paklitaksel docetaksel mitoksantron topotekan etopozyd metotreksat 5-fluorouracyl gemcytabina bortezomib cetuksymab trastuzumab
Minimalny	< 10	bewacizumab bleomycyna busulfan fludarabina rytuksymab winblastyna winorelbina winkrystyna

Prewencja wymiotów obejmuje zastosowanie premedykaacji dla wcześniejszej i późniejszej fazy działania emetogennego cytostatyków.

Wystąpienie wymiotów w fazie wcześniejszej (od kilku minut do 24h od zastosowania chemioterapii) związane jest z licznymi mechanizmami patofizjologicznymi, jednak do głównych neuroprzekaźników i receptorów warunkujących indukowanie nudności i wymiotów typu ostrego zalicza się serotoninę i receptor 5-HT<sub>3</sub> oraz dopaminę i receptor D<sub>2</sub>[8]. W prewencji wcześniejszej fazy wymiotów bardzo istotną rolę odgrywają antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron, palonosetron), których podanie zwykle powinno mieć miejsce na około godzinę przed podaniem leków cytotoksycznych.

Mechanizm powstawania nudności i wymiotów typu późnego (1-6 dni po podaniu chemioterapii) jest odmienny, o czym świadczy ograniczona skuteczność antagonistów receptora 5-HT3. Główną rolę w przekazywaniu sygnału stymulującego reakcję emetogenną odgrywa substancja P – neuropeptyd łączący się z receptorem neurokininowym typu 1 (NK-1). Inhibitory receptora NK-1 okazały się skuteczne w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu późnego, a ich aktywność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego wskazuje na znaczenie substancji P i receptora NK-1 również w powstaniu ostrych dolegliwości. Pewną rolę w indukowaniu nudności i wymiotów typu późnego odgrywają także inne neuroprzekaźniki (np. dopamina i noradrenalina) oraz dodatkowe mechanizmy pobudzające bezpośrednio niektóre ośrodkie układu nerwowego (np. przejściowy obrzęk mózgu po zastosowaniu pochodnych platyny) [8]. Prewencja wymiotów typu późnego obejmuje zastosowanie antagonistów receptora NK-1 (aprepitant, netupitant), zwykle na około godzinę przed podaniem leków cytostatycznych.

W prewencji wymiotów i nudności stosuje się również kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon).

Terapia zapobiegająca wystąpieniu nudności i wymiotów obejmuje podawanie wszystkich 3 grup leków (kortykosteroidy, antagoniści 5-HT3, antagoniści NK-1). Poziom intensywności terapii antyemetogennej zależy głównie od rodzaju zastosowanego schematu chemioterapii.

**Tabela 21.** Przykładowe leki stosowane w prewencji nudności i wymiotów

Antagoniści 5-HT3	Antagoniści NK-1	Kortykosteroidy	Leki uzupełniające
Ondansetron	Aprepitant	Deksametazon	Metoklopramid
Palonosetron	Netupitant	Metyloprednizolon	Prochloroperazyna
Granisetron	Casopitant		Chloropromazyna
Tropisetron	Rolapitant		Klonazepam
Leki skojarzone, np.: palonosetron + netupitant			Olanzapina
			Tietylperazyna
			Klemastyna

Trzecią grupą wymiotów indukowanych chemioterapią są tzw. wymioty wyprzedzające. Wiążą się one z czynnikami psychogennymi i dotyczą chorych, u których wcześniejsze postępowanie przeciwymiotne było nieskuteczne. Główną rolę w tym przypadku odgrywa stymulacja ośrodków korowych, a klasyczne leki przeciwymiotne (poza lekami przeciwlękowymi) są nieskuteczne. W wymienionej sytuacji można, dodatkowo, stosować leki o niespecyficznym mechanizmie aktywności skierowanym na receptor histaminowy H<sub>1</sub> [8].

#### 19.4.2 Leczenie bólu

Większość pacjentów onkologicznych odczuwa ból w trakcie choroby. Przyczyny, rodzaj i intensywność bólu mogą być różne. Ból powinien być rozpoznany we wczesnym okresie leczenia, powinien być konsekwentnie i właściwie uwzględniany we wszystkich działaniach terapeutycznych. Ważne jest włączenie walki z bólem w plan opieki farmaceutycznej nad pacjentem. Powinny tu być uwzględnione farmakoterapia i inne alternatywne metody leczenia.

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odberane jako nieprzyjemne. Wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podkreśla się złożoność i integrację na poziomie kory mózgowej. Obecnie, silny nacisk kładzie się na odczucia i opis chorych – w praktyce bólem jest to, co pacjent czuje.

Istotne implikacje lecznicze ma odróżnienieków bółów receptorowych od neuropatycznych. Bóle receptorowe powstają w prawidłowo funkcjonującym układzie nocycapcji (wykrywania, przewodzenia i modulacji bólu), a neuropatyczne świadczą o uszkodzeniu funkcjonowania układu nerwowego. Obie grupy bółów różnią się symptomatologią kliniczną i reakcją na leczenie opioidami.

Bóle receptorowe powstają w wyniku mechanicznego lub/i chemicznego drażnienia receptorów nerwów czuciowych przez mediatory zapalenia gromadzące się wokół guza nowotworowego lub innych uszkodzeń tkanek. Bóle niereceptorowe powstają w wyniku ucisku lub zniszczenia struktur układu nerwowego (nerwy, ko-rzenie, rdzeń kręgowy) przez guz, uszkodzone struktury kostne, zwłóknienia okolicznych tkanek, leki lub wirusy.

Ocena natężenia bólu jest niezbędnym elementem diagnozy. Chory leczony przeciwbolesko powinien dokonywać oceny podczas każdej wizyty lekarskiej. Wynik powinno się odnotować w historii choroby. Do samooceny bólu przez chorego należy używać prostych i jasnych metod – metodą, która spełnia te warunki, jest skala wzrokowo-analogowa (VAS, visual analogue score). Metoda VAS jest graficzną skalą opisową. Chory określa stopień natężenia bólu na linijce o długości 100 mm (0 – ból nieobecny, 100 – ból najsielszyszy do wyobrażenia). W historii choroby lekarz odnotowuje długość wskazanego przez chorego odcinka i opisuje ból (np. VAS 30 – pokazany punkt znajduje się 30 mm od początku odcinka). Wartości w zakresie VAS 0–30 wskazują na prawidłowo prowadzone leczenie, natomiast VAS powyżej 70 oznacza ból bardzo silny i niemożliwy do wytrzymania oraz konieczność natychmiastowej interwencji. Zaletą skali VAS jest możliwość umiejscowienia opisu bólu w każdym jej punkcie.

Farmakoterapia może być skuteczna u 70–90% chorych z bólami nowotworowymi. Światowym standardem leczenia był schemat WHO z 1986 roku. Większość współ-

cześnie opracowywanych zaleceń (w tym obecne) bazują na schemacie WHO. Zalecenia WHO powstały na zasadzie uzgodnień ekspertów.

Strategia leczenia przeciwbólowego zakłada:

- stosowanie leków silniejszych (wyższego stopnia), kiedy słabsze przestają być skuteczne;
- regularne podawanie leków, zgodnie z właściwościami farmakologicznymi, w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego w zwalczaniu bółów stałych (ból podstawowy);
- zmiany opioidu na inny, podany w równoważnej dawce w przypadku utraty skuteczności lub nasilania działań niepożądanych (tzw. „rotacja opioidów” – równoważne dawki opioidów wyliczane orientacyjnie przez porównanie siły działania z wzorcem, czyli morfiną);
- dodatkowe stosowanie ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bółów (ból przebijające);
- kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz leków przeciwbólowych z lekami uzupełniającymi;
- zapobieganie i leczenie niepożądanych działań leków przeciwbólowych (przede wszystkim – zaparć);
- wybieranie najbardziej dogodnej drogi podania leków (współdecydowanie chorego w kwestii sposobu leczenia);
- jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą;
- zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki zarówno choremu, jak i jego rodzinie;
- każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii.

Na każdym etapie leczenia przeciwbólowego należy uwzględnić możliwości leczenia przeciwnowotworowego oraz zastosowanie innych – niefarmakologicznych sposobów zwalczania bólu.

**Tabela 22.** Stopień I drabiny analgetycznej według WHO – lista podstawowych leków z grupy analgetyków nie opioidowych

Substancja	Dawkowanie	Uwagi
Paracetamol	500 mg co 4 godziny lub 1000 mg co 6–8 godzin	Lek z wyboru w przypadku przeciw-wskazań do niesteroidowych leków przeciwwypałnych
Ibuprofen	200–600 mg co 4 godziny	Nieznaczne działania niepożądane; umiarkowane działanie przeciwbólowe
Diklofenak	50–100 mg co 8 godzin; tabl. o przedłużonym działaniu 1–2 x dziennie	Przydatny w leczeniu bółów kostnych; umiarkowana toksyczność
Ketoprofen	2 x 100 mg; tabl. o przedłużonym działaniu 1 x 200 mg	Stosunkowo wysoka toksyczność; lek często nadużywany przez chorych
Metamizol	500–1000 mg co 4 godziny lub do-raźnie	Przydatny jako lek dodatkowy (interwencyjny), szczególnie w bólach kolkowych i bólach przebijających

**Tabela 23.** Stopień II drabiny analgetycznej według WHO – lista podstawowych leków z grupy słabych opioidów

Substancja	Dawkowanie	Dawka początkowa (dobowa)	Dawki maksymalne (dobowe)	Uwagi
Dihydrokodeina (tabl. SR)	co 12 godzin	60–120 mg	240 mg	Silne działanie przeciw kaszlowe
Kodeina	co 4 godziny	30–60 mg	240 mg	Działanie przeciw kaszlowe
Tramadol (tabl. SR)	co 12 lub co 24 godziny	50–100 mg	400 mg	Złożony mechanizm działania; możliwość interakcji; przeciwwskazany łącznie z trójpierścieniowymi lekami przeciwddepresyjnymi
Tramadol	co 4–6 godzin	50–100 mg	400 mg	jw.

**Tabela 24.** Stopień III drabiny analgetycznej według WHO – lista podstawowych leków z grupy silnych opioidów

Substancja	„Siła” analgetyczna w porównaniu z morfiną podawaną doustnie	Dawka początkowa (dobowa)	Dawki maksymalne (dobowe)	Uwagi
Morfina o natychmiastowym uwalnianiu – postaci doustne – roztwór wodny, tabletki	1	20–40 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Stosowane w leczeniu bółów niestabilnych przebijających, przy wstępny miareczkowaniu dawek opioidów; czas działania ok. 4 godzin
Morfina – roztwór do iniekcji (podskórnie, dożylnie)	2–3	10–24 mg; dawki jednorazowe (1–2 mg co 4 godziny)		
Morfina do stosowania doustnego (tabl. SR)	1	20–40 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Czas działania 12 lub 24 godziny
Fentanyl (plasty o kontrolowanym uwalnianiu leku)	100	Rozpoczynać od najmniej-szego plastru, uwalniającego 12 lub 12,5 µg/godzinę	Nie określa się dawki maksymalnej	Plaster zmienia się co 72 godziny
Fentanyl – podawany przezśluzówkowo	100	Dawkowanie indywidualne		Leczenie bółów przebijających; preparat stosowany jedynie jako lek ratunkowy, doraźnie, w razie bólu
Metadon do stosowania doustnego	Zmienne	10 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Sposób dawkowania zmienny
Oksykodon (tabl. SR)	1,5–2	20 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Podawać co 12 godzin

## Bóle przebijające

U ponad połowy chorych leczonych przewlekle opioidami z powodu bółów nowotworowych występują gwałtowne napady krótkotrwałego bólu – tak zwane bóle przebijające („przebijają się” przez leczenie). Bóle przebijające mogą się pojawiać bez uchwytnej przyczyny (bólki idiopatyczne), ale też mogą je wywoływać konkretne sytuacje (ruchy, kaszel, defekacja itp. – bóle incydentalne). Oprócz napadowego charakteru, do cech klinicznych bółów przebijających należą:

- szybki czas narastania (kilka minut),
- krótki czas trwania (średnio ok. 30 minut),
- znaczne nasilenie.

Bóle przebijające i bóle podstawowe zazwyczaj mają identyczną lokalizację oraz podobny charakter. Wystąpienie bółów przebijających istotnie pogarsza jakość leczenia przeciwbolesnego i możliwości funkcjonowania chorych, zwiększa lęk i depresję, a także koszty terapii (wizyty u lekarza, hospitalizacje, interwencje). Bóle przebijające można rozpoznawać jedynie u chorych ze stabilnym, dobrze kontrolowanym opioidami bólem podstawowym.

W leczeniu bółów przebijających stosuje się doraźnie podawane dawki szybkodziałających opioidów (tzw. dawki ratunkowe). Ważne jest możliwe najszybsze uzyskanie efektu analgetycznego, co najlepiej uzyskuje się przez podanie preparatów fentanylu wchłaniającego się przez śluzówki (tabletki podpoliczkowe, podjęzykowe lub aerosol donosowy). Efekt analgetyczny występuje po kilku lub kilkunastu minutach od zastosowania leku. Innym sposobem jest doustne stosowanie tabletek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu – efekt analgetyczny pojawia się po około 30 minutach. Szybciej niż morfina zaczyna działać podany doustnie metadon.

**Tabela 25.** Preparaty opioidowe zalecane w leczeniu bółów przebijających (dawkowanie „w razie bólu”)

Preparat	Dawkowanie	Dawka maksymalna	Uwagi
Fentanyl (tabletki podpoliczkowe)	Dawkowanie indywidualne określone w drodze miareczkowania, rozpoczyna się od 100 lub 200 µg na dawkę (dostępne są tabletki 100, 200, 400 i 800 µg)	800 µg na dawkę/epizod	Wyłącznie jako dawki ratunkowe w bólsach przebijających u chorych leczonych opioidami

Fentanyl (aerozol donosowy, roztwór)	Dawkowanie indywidualne, miareczkowanie rozpoczyna się od 50 µg na dawkę, za każdym razem nie więcej niż 2 dawki w odstępie co najmniej 10 minut	Do 4 epizodów ból przebijającego na dobę	jw.
Fentanyl (tabletki podjęzykowe)	Indywidualne miareczkowanie, rozpoczyna się od 100 µg (dostępne są tabletki 100, 200, 300, 400, 600, i 800 µg)	800 µg na dawkę/epizod	jw.
Morfina (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu)	1/6 dawki dobowej opioidów stosowanych w leczeniu bólu podstawowego	Nie określa się dawki maksymalnej	

Powyższe informacje stanowią jedynie skrót wytycznych leczenia bólu opracowanych pod redakcją dr Jerzego Jarosza i opublikowanych w Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2013) przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [8]. Zalecane jest zapoznanie się z tą publikacją w celu pogłębienia wiedzy z zakresu postępowania w bólu nowotworowym.

#### 19.4.3 Łysienie

Wypadanie włosów (alopecia) jest dla pacjenta kłopotliwym działaniem niepożądany wielu leków cytostatycznych. Chociaż możliwości leczenia łysienia są nadal bardzo ograniczone, zagadnienia z nim związane powinny zostać uwzględnione w planie opieki. W ostatnich latach zastosowanie w prewencji łysienia znalazły się my ochładzające, których stosowanie ogranicza wypadanie włosów.

**Tabela 26.** Leki o największym ryzyku wywołania alopecii [20]

Potencjał wywoływanego alopecii	
Wysoki	Średni
cyklofosfamid, ifosfamid, dactinomicin, doxorubicin, idarubicin, paclitaxel, docetaxel, eribulin, etoposide, irinotecan	Bleomycin, epirubicin, fluorouracil, gemcitabine, melphalan, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, oxaliplatin, cisplatin, carboplatin, topotecan, alkaloidy vinca (np. vindesine, norelbina).

#### 19.4.4 Stany zapalne błon śluzowych

Stany zapalne błon śluzowych mogą być zlokalizowane w różnych miejscach. Przykładami są: zapalenia jamy ustnej, przełyku lub pęcherza. Występują one u wielu chorych na nowotwory, gdyż jest to bardzo częste działanie niepożądane związane z chemio i radioterapią. Uszkodzenia błony śluzowej mogą być bardzo bolesne i w znacznym stopniu pogarszać jakość życia pacjenta. Jednym z obowiązków farmaceuty jest udzielanie pacjentom określonych zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia stanów zapalnych błon śluzowych. Dla zapewnienia wysokiej jakości opieki farmaceuta powinien wspólnie z innymi członkami zespołu opieki onkologicznej określić ogólne wytyczne profilaktyki i leczenia tych stanów.

Stosuje się roztwory lub zawiesiny z antybiotykami, środkami znieczulającymi, nawilżającymi, a także preparaty tzw. „sztucznej śliny”.

Nieocenioną rolę w leczeniu stanów zapalnych błon śluzowych pełnią farmaceuci przygotowujący leki w ramach receptury aptecznej. Poniżej zamieszczono dwie przykładowe receptury leków wspomagających terapię stanów zapalnych błon śluzowych:

Rp.	
Gentamycini	240mg
Colistini	4 mln j.m.
Nystatyni	8 mln j.m.
Aquae pur. ad	80,0 M.f. susp.
DS. Do pędzlowania jamy ustnej	

Rp.	
Benzocaini	1,5
Natrii biberici	5,0
Glyceroli 86%	44,0
	M.f. susp.
DS. Do pędzlowania jamy ustnej	

Receptury opracowane w Aptece Szpitalnej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu (Kierownik: dr farm. Hanna Jankowiak-Gracz)

#### 19.4.5 Leczenie biegunki

Biegunki są poważnym powikłaniem w leczeniu chorób nowotworowych. Ich przyczyną mogą być określone leki cytostatyczne lub radioterapia. Biegunki mogą też być spowodowane przez procesy immunologiczne, zakażenia, a także przez sam stan nowotworowy. Wszystkie te czynniki powinny być uwzględnione w ocenie diagnostycznej. Nieleczona biegunka może doprowadzić do odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, niewydolności nerek, zaburzeń odporności, a nawet śmierci. Farmaceuta podczas sprawowania usług opieki farmaceutycznej nad pacjentem powinien zwrócić baczną uwagę na wszelkie epizody wystąpienia biegunki.

Etiologia występowania biegunki może być różna. Do najczęściej wymienianych powodów występowania biegunki należą błędy dietetyczne, czynniki psychogenne, choroby jelit, używki i leki oraz zakażenia.

Jatrogenne biegunki są częstym powikłaniem chemioterapii, które może występować u nawet 50-80% chorych leczonych lekami przeciwnowotworowymi.

Lekiem cytotoksycznym, który najczęściej wywołuje biegunki jest 5-Fluorouracyl. W skojarzeniu z irynotekanem powoduje wystąpienie biegunek nawet u 80% leczonych pacjentów. Należy pamiętać, iż genetyczny niedobór dehydrogenazy dihydropirimidyny może być przyczyną znacznego nasilenia toksyczności flurouracylu wskutek zahamowania jego metabolizmu.

Drugą grupą leków, które szczególnie często powodują biegunki są inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).

Biegunka wywołana chemioterapią występuje zwykle w ciągu 24–96 godzin po zastosowaniu leków cytotoksycznych. Patofizjologia nie jest całkiem wyjaśniona, ale najprawdopodobniej biegunka jest wynikiem uszkodzenia szybko dzielących się komórek krypt nabłonka jelitowego i wpływu na aktywność enzymów jelitowych.

Patomechanizm biegunki po stosowaniu irynotekanu jest związany z selektywnym hamowaniem acetylcholinesterazy oraz agonistycznym działaniem wobec receptora dla acetylcholiny. Występowanie biegunki we wczesnym etapie leczenia irynotekanem najprawdopodobniej jest związane z pobudzeniem układu przywspółczulnego i receptorów serotoninowych oraz uwalnianiem tromboksanu. U większości chorych (60–87%) leczonych irynotekanem biegunka występuje jednak z opóźnieniem (zwykle w 5–11 dniu od zastosowania leku, w zależności od schematu), a mechanizm zależy od uszkodzenia błony śluzowej jelita przez aktywny metabolit leku powstały w efekcie dekonjugacji przez mikroflorę jelita. Spośród innych czynników wymienia się działanie cyklooksygenazy, prostaglandyn oraz cytokin prozapalnych.

Występowanie biegunek podczas leczenia inhibitorami kinaz wiąże się między innymi z polimorfizmami genów CYP3A4 i CYP3A5 oraz aktywnością białek transportujących ABCG2, które wpływają na stężenie i aktywność kinazy tyrozynowej. Częstość występowania biegunek w przebiegu leczenia inhibitorami kinaz wynosi około 35% (gefitynib), 40% (lapatynib) i 55% (erlotynib).

Do leków zwiększających ryzyko wystąpienia biegunki można zaliczyć także kapecytabinę, cisplatynę, cyklofosfamid, cytarabinę, daunorubicynę, doksorubicynę, docetaksel, metotreksat, oksaliplatynę i paklitaksel, jak również leki stosowane w terapiach celowych: erlotynib, gefitynib, lapatynib, sorafenib, sunitynib, cetuximab [12].

Biegunka indukowana chemioterapią może przyczyniać się do konieczności redukcji dawek leków cytotoksycznych, a także do opóźnień lub pominięć planowanych cykli chemioterapii. Efektem zmniejszenia intensywności leczenia przeciwnowotworowego jest zmniejszenie jego skuteczności.

Leczenie jatrogennej biegunki ma na celu przede wszystkim zapobieżenie śmierci pacjenta na skutek zaburzeń metabolicznych. Równorzędnym celem leczenia jest utrzymanie intensywności leczenia przeciwnowotworowego oraz poprawa jakości życia.

Leczenie biegunki dostosowane jest do jej nasilenia, musi również być adekwatne do prawdopodobnej przyczyny jej wystąpienia. Należy wykluczyć zażywanie przez pacjenta leków o działaniu przeszczyszczającym.

W przypadku niepowikłanych biegunki o łagodnym stopniu nasilenia wystarczającym postępowaniem jest zmiana zwyczajów żywieniowych: wykluczenie alkoholu, laktozy, produktów o wysokiej osmolarności i generujących wzdęcia. Należy zapewnić właściwy stopień nawodnienia pacjenta poprzez picie co najmniej 3 litrów płynów na dobę. Porcje posiłków powinny być mniejsze, jednak przyjmowane częściej. Pomocniczo stosować można napoje uzupełniające elektrolity.

Biegunki o wyższym stopniu nasilenia, jak również te w których występują powikłania (np. gorączka, osłabienie, zawroty głowy) wymagają włączenia leczenia farmakologicznego. Lekiem z wyboru jest loperamid w dawce początkowej 4mg, a następnie 2 mg co 4 godziny lub po każdym luźnym stolcu (maksymalnie 16mg/dobę). Jeżeli biegunka nie ustępuje następnym krokem jest włączenie empirycznego leczenia biegunki nie ustępuje następnym krokem jest włączenie empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego (np. fluorochinolon) oraz pobranie stolca do badań laboratoryjnych (obecność krwi, leukocytów, posiewy w kierunku zakażenia *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*). Wskaźnikiem do zastosowania antybiotykoterapii jest także równoczesowe występowanie neutropenii.

Lekiem, który wykazuje skuteczność w terapii uporczywej biegunki jest oktreotyd. Antybiotykoterapia w drugim rzucie obejmuje podanie metronidazolu w monoterapii lub w połączeniu z wankomycyną p.o.. W przypadku zakażenia *Clostridium difficile* należy rozważyć zastosowanie fidaksomysyny. W leczeniu opornych biegunki wywołanych *C. difficile* skuteczność wykazuje również procedura przeszczepu mikroflory jelitowej (tzw. „przeszczep kału”).

Dokładny algorytm postępowania oraz skalę oceny nasilenia biegunki znaleźć można w Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych PTOK [8].

#### 19.4.6 Żywienie pacjentów onkologicznych

Niedożywienie stanowi poważny problem kliniczny w chorobie nowotworowej. Nowotwór powoduje w organizmie powstanie stanu zapalnego. Namnażające się komórki nowotworowe wydzielają cytokiny, które mogą naśladować działanie substancji hamujących łaknienie i zwiększać zużycie energii przez organizm. Nowotwór wydziela również czynniki powodujące rozpad białek i tkanki tłuszczowej. W wyniku

ku tych reakcji biochemicznych dochodzi do zaburzeń energetycznych, pogarsza się stan odżywienia chorego, nawet jeżeli odżywia się prawidłowo.

Rozrost komórek nowotworowych w narządach uczestniczących w procesach trawienia i wchłaniania powoduje zaburzenia w ich pracy. U chorych po spożyciu pokarmu pojawią się takie dolegliwości jak nudności, wymioty, wzdęcia i biegunki. Powoduje to niechęć do jedzenia, utratę apetytu i w efekcie prowadzi do spożywania zbyt małej ilości posiłków.

Umiejscowienie nowotworu również może utrudniać pacjentowi spożywanie posiłków. Pogorszenie stanu odżywienia powodują także stosowane metody leczenia choroby nowotworowej np. zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, leczenie hormonalne, immunoterapia. Terapia przeciwnowotworowa ma na celu zniszczenie komórek nowotworowych. Działaniem niepożdanym jest uszkodzenie zdrowych komórek organizmu, głównie tych szybko dzielących się – komórki błony śluzowej jamy ustnej, przewodu pokarmowego oraz komórki mieszków włosowych. Dlatego pojawiają się u chorych takie działania niepożądane jak utrata włosów, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne błony śluzowej jelit, owrzodzenia jamy ustnej, zaburzenia smaku.

Ponadto chorzy są głodzeni w czasie badań diagnostycznych i w okresie okoopeacyjnym.

Następstwem przyjmowania mniejszych ilości energii (zawartej w pokarmach) w stosunku do zapotrzebowania organizmu jest ujemny bilans białkowo – energetyczny. Dochodzi wówczas do rozwoju **kacheksji**. Jest to szczególny rodzaj niedożywienia rozwijający się u ok. 70-80% chorych na nowotwory złośliwe, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby. Charakteryzuje się postępującą utratą masy ciała (zanik tkanki tłuszczonej i mięśniowej, głównie mięśni szkieletowych), szybkim uczuciem nasycenia po zjedzeniu niewielkich posiłków, osłabieniem i uczuciem znużenia, występowaniem obrzęków, upośledzoną zdolnością zwalczania zakażeń, obniżoną tolerancją leczenia onkologicznego. Objawom niedożywienia i postępującemu katabolizmowi towarzyszy zwykle niechęć do przyjmowania pokarmów (anoreksja), dlatego zazwyczaj wyniszczenie nowotworowe określane jest jako zespół **kacheksja/anoreksja** (cachexia-anorexia syndrom).

Wyniszczenie organizmu i brak łaknienia są uciążliwe dla chorego i często powodują poczucie bezsilności u opiekunów. Zwalczanie tych objawów polega na podaniu leków poprawiających apetyt oraz przestrzeganiu zaleceń dietetycznych. Należy zadbać, aby pacjentowi dostarczyć odpowiednią dawkę białka i energii. Jest to szczególnie istotne w okresie przed planowanym leczeniem, w trakcie leczenia oraz w okresie rekonwalescencji. U wielu pacjentów onkologicznych występują także niedobory witamin – kwasu foliowego, witaminy A, C, D oraz składników mineralnych – miedzi, żelaza, magnezu, cynku, wapnia.

**Wykonanie przesiewowej oceny stanu odżywienia pacjenta jest obowiązkowe przy przyjęciu każdego pacjenta do szpitala.**

**Dobór optymalnej drogi podania składników odżywcznych zależy od tego, czy możliwe jest skuteczne żywienie drogą naturalną. Przyjmowanie pokarmów drogą doustną jest najbardziej naturalne i bezpieczne. Pierwszym etapem interwencji żywieniowej, jeśli umożliwia to stan chorego, powinno być poradnictwo żywieniowe.**

#### 19.4.6.1 Żywienie drogą przewodu pokarmowego

##### 19.4.6.1.1 *Naturalna droga doustna*

##### 19.4.6.1.2 *Dieta doustna naturalna*

Zalecenia dietetyczne w chorobie nowotworowej dla pacjenta i jego rodziny:

- Regularne, częste posiłki, co 2–3 godziny, wysokobiałkowe, wysokokaloryczne, niezbyt obfite, bardzo powoli gryzione i żute. Zaleca się mleko pełne, chude mięso i ryby, gotowane jaja, nabiał, jogurty, stosowanie dodatków podnoszących wartość energetyczną potraw (większe ilości masła i śmietanki, oliwy oraz miodu, żółtko jaja, oleje roślinne, mleko kokosowe, gęste kasze, zmielone orzechy, mięso itp.).
- Potrawy duszone, gotowane w wodzie, na parze, pieczone w folii zamiast smażonych.
- Przecierы, soki, w przypadku nietolerancji świeżych warzyw i owoców zaleca się duszone i pieczone. Należy unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego.
- Potrawy ciepłe lub letnie, podawanie choremu pokarmów, które lubi i na które ma ochotę, wprowadzanie nowych receptur, częstą zmianę smaku przygotowywanych potraw.

W przypadku dodatkowych problemów takich jak:

- wystąpienie mdłości, odruchów wymiotnych czy wymiotów: zaleca się podaż płynów z elektrolitami, posiłki małe i częste, słabo pachnące, potrawy chłodne i lekko przyprawione, suszone produkty spożywcze (krakersy, tosty);
- owrzodzenia i zakażenia jamy ustnej: należy spożywać pokarmy miękkie np. banany, brzoskwinie, gruszki, morele, sery twarogowe, ziemniaki puree, makarony, jajecznica, owsianki, żywność powinna być rozdrobniona o temperaturze pokojowej lub schłodzona;
- biegunka: dieta BRAT (B – mało dojrzałe banany, R – ryż biały, A – pieczone lub gotowane jabłka, T – tosty pszenne), a także uzupełnienie wody i elektrolitów;
- wzdęcia i uczucie pełności: herbata z kopru włoskiego, czarna lub zielona, zupy na bazie kleiku ryżowego, tarte jabłka bez skórki;
- zaparcia: należy spożywać 3L płynów na dobę, produkty bogate w błonnik: warzywa, owoce, pieczywo razowe, otręby pszenne, mielone siemię lniane po zalaniu wodą. Unikać pokarmów, które mogą powodować zaparcia.

## DIETA DOUSTNA PRZEMYSŁOWA

Jeżeli u chorych nie udaje się zaspokoić zapotrzebowania organizmu na składniki odżywcze za pomocą tradycyjnego żywienia, należy rozważyć zastosowanie **wsparcia żywieniowego**. Stosuje się **doustnie diety** wytwarzane przemysłowo z dodatkami smakowymi, stosowane jako uzupełnienie diety naturalnej lub samodzielnie. Ich zaletą jest:

- wygoda stosowania: zbilansowany preparat – gotowy do użycia, nie wymaga skomplikowanych czynności kulinarnych, można go dowolnie mieszać z produktami naturalnymi, schładzać, delikatnie podgrzewać;
- możliwość dostosowania składu preparatu do wymagań żywieniowych, jakie dyktuje choroba, na przykład preparaty niskobiałkowe dla pacjentów z niewydolnością nerek w fazie przeddializacyjnej, preparaty uboga węglowodanowe w cukrzycy, z dodatkiem argininy i przeciwtleniaczy (wit. E, C, cynk i karotenoidy) w przypadku trudno gojących się ran, odleżyn;
- nie zawierają składników potencjalnie szkodliwych (laktoza, gluten, puryny, cholesterol);
- w zależności od wskazań klinicznych istnieje możliwość wyboru preparatu z białkiem lub bez niego;
- są pakowane w atmosferze jałowej (sterylizowane UHT), co oznacza, że są one wolne od kontaminacji bakteryjnej.

U pacjentów z wyniszczeniem nowotworowym zalecane są diety hiperkaloryczne (kaloryczność powinna pochodzić z tłuszczy, należy zadbać, aby była znikoma ilość węglowodanów), bogatobiałkowe, o dużej zawartości jednonienasyconych kwasów tłuszczygowych omega -3. Większość diet dla pacjentów onkologicznych zawiera dodatkowe składniki immunomodulujące: kwasy omega-3: DHA, EPA, argininę, glutaminę, selen, antyoksydanty, określone frakcje białnika, nukleotydy, pierwiastki śladowe, taurynę, witaminę D, L-karnitynę.

Suplementacja diety naturalnej może być ilościowa, za pomocą kompletnych diet (gotowe diety do picia, diety w postaci proszku) lub jakościowa za pomocą diet cząstkowych (jednostkowych) zawierających białka, węglowodany lub mieszanię tłuszczy roślinnych bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczyowe omega-3.

Diety przemysłowe można podawać jako drugie śniadanie czy podwieczorek z dodatkiem np. owoców, popijać między posiłkami lub stosować jako dodatek do potraw.

Diety płynne należy pić powoli, małymi porcjami, ze względu na wysoką osmolarność preparatów, mogąca wywołać biegunkę osmotyczną.

### 19.4.6.1.3 Sztuczna droga – żywienie dojelitowe

Wskazane u wszystkich chorych, u których nie ma możliwości żywienia naturalną drogą doustną (zaburzenia połykania, powikłania po radio- i chemioterapii głowy

i szyi, wczesny okres pooperacyjny, leczenie powikłań po zabiegach w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego).

Stosowane przy niezaburzonej czynności przewodu pokarmowego, za pomocą sztucznego dostępu do żołądka lub jelita cienkiego: przez zgłębnik lub przetoki wytwarzane operacyjnie.

Wybór rodzaju dostępu uzależniony jest od rodzaju nowotworu, stadium jego zaawansowania, a także od przewidywanego czasu leczenia żywieniowego ( żywienie przez zgłębnik należy rozpocząć, jeżeli przewidywany czas żywienia będzie krótszy niż 30 dni, jeżeli będzie dłuższy należy rozpocząć żywienie z zastosowaniem przetoki odżywczej). Przy wyborze rodzaju sztucznego dostępu, należy uwzględnić komfort pacjenta.

Podczas żywienia dojelitowego należy stosować jedynie diety przemysłowe.

U większości pacjentów wystarczająca jest podaż diety standardowej.

Z uwagi na wielkość częstek peptydowych diety dzieli się na: **polimeryczne** (zawierają części składowe białek i polipeptydy), **oligomeryczne** (charakteryzuje ją wyższy stopień hydrolizy części składowych białek do krótkich peptydów) i **monomeryczne** (zawierają pojedyncze aminokwasy). Diety polimeryczne standardowe, w których źródłem azotu jest naturalne wysokowartościowe białko stosuje się u pacjentów z zachowanym trawieniem i wchłanianiem. U chorych z zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego wskutek postępu choroby lub zastosowanego leczenia: radio – lub chemioterapii są wskazane diety peptydowe. Diet monomerycznych praktycznie nie stosuje się w onkologii, są one zarezerwowane dla pacjentów z rzadkimi wrodzonymi chorobami szlaków metabolicznych.

U chorych niewymagających leczenia na oddziale intensywnej terapii (OIT) oraz u pacjentów wymagających długotrwałego żywienia przez przewód pokarmowy lub u chorych z zaparciami można zastosować dietę bogatolóknikową, zawierającą włókna pęczniające i ulegające fermentacji.

Diety specjalne można zastosować w następujących przypadkach:

- diety zawierające składniki immunomodulujące (arginina, kwasy tłuszczyowe omega-3 oraz nukleotydy) w okresie okołoperacyjnym u chorych niedożywionych lub bez względu na stan odżywienia, u chorych poddawanych rozległym zabiegom z powodu nowotworu w górnym odcinku układu pokarmowego i w obrębie głowy i szyi,
- diety cukrzycowe, szczególnie nowej generacji zawierające kwasy tłuszczywe jednonienasycone MUFA, niską zawartość węglowodanów – wskazaniem do ich stosowania jest sytuacja, gdy u chorego leczonego z powodu cukrzycy występują trudności w kontroli glikemii lub insulinooporność.

#### 19.4.6.2 Żywienie pozajelitowe

Stosuje się w przypadku, gdy żywienie drogą przewodu pokarmowego jest niemożliwe, niewskazane lub niewystarczające. Żywienie pozajelitowe może być stosowane jako dodatek do żywienia dojelitowego lub doustnego (mieszane) lub może być jedynym sposobem dostarczania substancji odżywcznych (całkowite). Metodą obecnie stosowaną jest metoda jednego pojemnika AIO – *all in one*.

Mieszaniny muszą być kompletne (dostarczać organizmowi wszystkich niezbędnych składników: aminokwasy, glukoza, emulsja tłuszczowa, elektrolity, pierwiastki śladowe, witaminy, woda), proporcjonalne oraz dostosowane do potrzeb chorego w zakresie dawek potasu, magnezu, fosforanów, witamin, mikroelementów.

Mieszaniny mogą być:

- produkowane przemysłowo: worki dwukomorowe, worki trójkomorowe tzw. RTU – wymagają uzupełnienia w pierwiastki śladowe, witaminy oraz w brakujące elektrolity,
- sporządzane indywidualnie, według potrzeb dla pacjenta w aptece szpitalnej.

Mieszaniny mogą być podawane przez dostęp centralny do żyły głównej ( żywienie długoterminowe) lub do żył obwodowych (mieszaniny o niższej osmolarności; żywienie krótkoterminowe – nie powinno przekraczać 7 dni).

Pacjenci niedożywieni to pacjenci gorzej rokujący niż pacjenci o prawidłowym stanie odżywienia. Odnotowano u nich słabszą odpowiedź na terapię oraz częstsze bardziej nasilone działania niepożądane terapii. Niedobór składników odżywcznych nie tylko nie hamuje rozwoju nowotworu, ale także istotnie pogarsza stan chorego, zmniejsza tolerancję leczenia onkologicznego, zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań, może prowadzić do przerwania leczenia przeciwnowotworowego, a w skrajnych przypadkach nawet do zgonu. Dlatego leczenie żywieniowe należy traktować jako integralną część optymalnego leczenia pacjentów onkologicznych [14 – 19].

#### 19.4.7 Postępowanie ze skórnymi działaniami niepożądanymi

Farmaceuta powinien umieć rozpoznawać skórne działania niepożądane i sugerować możliwości ich leczenia.

##### Zespół ręka-stopa

Do jednego z najczęściej występujących dermatologicznych powikłań chemicznych należy zespół ręka-stopa (erytrydyzestezja dloniowo-podeszlowa). Występowanie zespołu ręka-stopa jest charakterystyczne dla stosowania określonych leków cytostatycznych.

**Tabela 27.** Leki przeciwnowotworowe najczęściej wywołujące zespół ręka-stopa

Leki przeciwnowotworowe najczęściej wywołujące zespół ręka-stopa			
Axitinib	Docetaxel	Doksorubicyna	Paclitaxel
Cabozantinib	Fluorouracyl	Sunitinib	Vemurafenib
Kapecytabina	Idarubicina	Sorafenib	Regorafenib
Cytarabina	Pegylowana Liposomalna doksorubicyna	Pazopanib	

Erytrydyzestezja dloniowo podeszwowa objawia się zaczerwienieniem, opuchlizną, zgrubieniem i łuszczeniem się naskórka, bólem dloni oraz podeszw, czasem mogą wystąpić również pęcherze. Chociaż schorzenie to dotyczy najczęściej skóry wewnętrznej strony dloni i podeszw stóp, może również wystąpić na łokciach i kolanach.

Występowanie zespołu ręka-stopa wiązane jest z bezpośrednim działaniem cytotoksycznym leków na keranocyty. Stopień nasilenia objawów związany jest z dawką leku cytotoksycznego [10]. Modyfikacja dawkowania lub odstawienie leczenia powoduje stopniowy zanik objawów skórnych.

Za czynniki nasilające objawy erytrydyzestezji dloniowo-podeszowej uważa się czynniki fizyczne uszkadzające skórę – np. ciepło, tarcie, chemikalia.

Znaczne nasilenie objawów zespołu ręka-stopa może spowodować konieczność obniżenia intensywności leczenia (obniżenie poziomu dawkowania, zwiększenie odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami), stąd ważne jest, aby doprowadzić do kontrolowania objawów na poziomie bezpiecznym dla pacjenta.

Leczenie zespołu ręka-stopa ma charakter objawowy. Należy unikać czynników uszkadzających skórę, należy obniżać temperaturę skóry dloni i podeszw poprzez stosowanie np. chłodnych kompresów. Istotnym działaniem jest również właściwa higiena, zwłaszcza w zakresie unikania zakażeń skóry. Należy też stosować właściwą pielęgnację skóry z wykorzystaniem delikatnych dermokosmetyków i specjalistycznych emolientów. W zmniejszeniu nasilenia objawów mogą również pomóc preparaty zewnętrzne zawierające sterydy, a także preparaty złuszczające. W przypadku wystąpienia nasilonego bólu można zastosować zewnętrzne preparaty z lidokainą i/lub doustne środki przeciwbólowe – np. ibuprofen. Dla leków dożylnych można zastosować zimne okłady na dlonie i stopy podczas trwania wlewu, co spowoduje obkurczenie naczyń krwionośnych i mniejszą penetrację leku. W przypadku braku kontroli nad objawami należy zmodyfikować dawkowanie cytostatyku odpowiedzialnego za rozwój schorzenia.

## Terapia anty-EGFR

Szczególną uwagę na objawy skórne należy również zwrócić u pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem leków anty-EGFR (np. cetuximab, gefetynib, erlotynib, lapatynib, panitumumab). Podczas terapii lekami z grupy anty-EGFR mogą pojawić się w różnym nasileniu zmiany skórne przypominające trądzik. Zwykle zmiany te pojawiają się po 1-2 tygodniach od zastosowania leku i utrzymują się przez wiele miesięcy trwania terapii. W odróżnieniu do innych leków – w przypadku pojawienia się zmian skórnego o umiarkowanym nasileniu po zastosowaniu terapii anty-EGFR nie należy całkowicie odstawać leczenia, lecz postępować zgodnie z zasadami modyfikacji dawkowania danego preparatu. Działania związane z wystąpieniem zmian skórnego powinny polegać w głównej mierze na właściwej pielęgnacji i myciu skóry. Należy pamiętać, że chociaż zmiany skórne w terapii anty-EGFR przypominają trądzik, to jednak nie są zmianami trądzikowymi, w związku z tym nie należy stosować kosmetyków przeznaczonych do zwalczania trądziku. Podstawowym działaniem jest zastosowanie delikatnych kosmetyków myjących oraz wysokiej klasy emolientów, a także unikanie ekspozycji na słońce.

Szczegółowe wytyczne postępowania znaleźć można na stronach towarzystw naukowych, np.:

<http://oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/EGFRI-Related-Skin-Toxicity>

<http://www.mascc.org/skin-toxicities>

### 19.4.8 Niekonwencjonalne metody leczenia raka

Farmaceuta powinien mieć wiedzę o wspomagających i alternatywnych metodach leczenia raka. Jeżeli zaistnieje taka potrzeba powinien udzielić porady o metodach leczenia niekonwencjonalnego, które nie są uznawane przez medycynę akademicką. Nie mniej muszą istnieć pewne dowody naukowe dotyczące tych metod. Produkty i metody powinny być oceniane z zawodowego punktu widzenia. Co więcej, konieczna jest ocena czy zdrowie pacjenta nie jest zagrożone przez zastosowanie tych metod. Wiele metod leczenia niekonwencjonalnego jest zwykłą szarlatanerią i pacjentów należy przed nią chronić. Należy ocenić możliwości interakcji między lekami alternatywnymi, a aktualnie stosowanym leczeniem i wykluczyć je. W trakcie udzielania porady pacjentowi farmaceuta powinien uznawać jego poglądy dotyczące alternatywnych metod leczenia i powinien poważnie traktować jego opinię o nich. Obowiązkiem farmaceuty jest jednak podkreślenie znaczenia i bezpieczeństwa medycyny opartej na faktach i poinformowanie pacjenta o zagrożeniach związanych z stosowaniem leków alternatywnych.

## 19.5 OPIEKA DOMOWA

Pacjenci mogą otrzymywać chemioterapię w warunkach domowych (chemioterapia w infuzorach). Wszystkie niewykorzystane w domu pacjenta leki powinny zostać zwrócone do szpitala lub odpowiedniego punktu utylizacji.

Leki cytotoksyczne powinny być podawane wyłącznie przez upoważniony personel pielęgniarski, posiadający wiedzę oraz doświadczenie w tym zakresie. Chemicoterapia podawana w ramach opieki domowej musi być przygotowana w takich samych warunkach jak inne rodzaje chemioterapii oraz na bazie takich samych wymagań, tylko w aptekach szpitalnych (CLPC).

**Nie wolno przygotowywać leków cytotoksycznych w domu pacjenta.**

Transport leków cytotoksycznych z apteki do domu pacjenta powinien odbywać się zgodnie z procedurami. Personel medyczny powinien mieć dostępny zestaw awaryjny do likwidacji skażenia i zestaw do leczenia wynaczynień, a także dane osób, z którymi należy się kontaktować w przypadku nagłej potrzeby.

Jeżeli opieka domowa jest sprawowana przez krewnych pacjenta ważne jest, aby była ona wcześniej uzgodniona i skoordynowana. Należy im również zapewnić niezbędną edukację i przeszkolenie z zakresu postępowania z lekami cytotoksycznymi.

W trakcie szkolenia pacjentów szczególną uwagę należy zwracać na:

- specjalne postępowanie z lekami cytotoksycznymi,
- postępowanie ze sprzętem do podawania leków cytotoksycznych,
- postępowanie z rozlanym lekiem cytotoksycznym (zestaw awaryjny),
- postępowanie w przypadku wynaczynienia,
- usuwanie odpadów.

## 19.6 WOLA ŻYCIA

W ramach opieki farmaceutycznej farmaceuta winien również pobudzać tzw. **wolę życia**.

## 19.7 INFORMACJA DLA PACJENTA

Zaleca się opracowanie informacji dla pacjenta i ich rodzin o zagrożeniu skażeniem substancją cytotoksyczną wynikającym z kontaktu z wydzielinami i wydalinami pacjenta po chemioterapii.

## 20. PIŚMIENICTWO

1. Standardy Jakościowe w Farmacji Onkologicznej, Wersja III uzupełniona; Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne; 2012.
2. Standardy Jakościowe w Farmacji Onkologicznej QUAPOS 5; European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); 2014.
3. Farmakopea Polska XI; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2017.
4. United States Pharmacopeia; United States Pharmacopeial Convention; 2017.
5. Gaciong Z., Kuna P. Adherence, compliance, persistence – współpraca, zgodność i wytrwałość – podstawowy warunek sukcesu terapii. W: Medycyna po Dypłomie. Wydanie specjalne 03/08, 2.
6. A. Kubica, G. Grześk, W. Sinkiewicz, M. Koziński, E. Grześk, A. Goch; Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii; Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 2: 54–57.
7. C. Bardin et al.; *Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference*; Annales Pharmaceutiques Françaises (2011) 69, 221–231.
8. M. Krzakowski (red.), K. Warzocha (red.) et al.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
9. K. Orzechowska-Józwenko (red.); Farmakologia Kliniczna – Znaczenie w praktyce medycznej; Górnicki Wydawnictwo Medyczne; Wrocław 2006.
10. E. Nagore, A. Insa, O. Sanmartín; Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia ('Hand-Foot') Syndrome Incidence, Recognition and Management; Am J Clin Dermatol 2000 Jul-Aug; 1 (4): 225-234.
11. Pérez Fidalgo J.A., García Fabregat L., Cervantes A. et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 23 (Supplement 7) 2012.
12. Renee Morturano, University of Pennsylvania School of Nursing; Management of Chemotherapy-Induced Diarrhea; <https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/o-pro-portal/articles-about-cancer-treatment-and-medications/management-of-chemotherapy-induced-diarrhea>.
13. European Medicines Agency; Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals; Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commision.
14. Jastrzębski T.: Broszura: Żywienie w chorobie nowotworowej – Poradnik dla pacjentów i opiekunów.
15. Bryła A., Burkacka M., Zygmunt M., Sapa J.: *Terapia żywieniowa w chorobie nowotworowej*. Czasopismo Aptekarskie, 2017, Nr 4 (280), str. 37-41).
16. Kłęk S. i wsp. *Polskie Rekomendacje żywienia Dojelitowego i Pozajelitowego w Onkologii – część II: żywienie drogą przewodu pokarmowego ( żywienie dojelitowe)* Onkologia w praktyce klinicznej, 2013, tom 9, nr 6 str. 209-215.

17. Kłęk S. i wsp: Standardy *leczenia żywieniowego w onkologii*. Nowotwory Journal of Oncology 2015; tom 65, nr 4, str. 320–337.
18. Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego, Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu, Kraków, 2014.
19. Farmaceutyczne standardy sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego PTFarm, Scientifica, Kraków 2017
20. Rugo H.S., Lacouture M.E., Payne A.S.: Chemotherapy-induced alopecia; <https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-induced-alopelia>; stan z 28.02.2018