

VETERINARSKA ZDRAVILA: NEVARNOST ZA ZDRAVJE IN OCENA TVEGANJA

Manica Černe

Samostojni strokovni delavec, Ljubljana, Slovenija

manica.cerne@gmail.com

Vsako zdravilo je v osnovi kemimična molekula, ki je v živem organizmu sposobna izzvati določen zaželen biološki odziv. Zdravilni učinek temelji na dnevnem odmerku, dolžini terapije in načinu vnosa v telo in je hkrati strogo vezan na bolezen in bolnika. V primeru, da ne govorimo o bolniku ampak o zdravem delavcu, potrošniku in okolju, vsako zdravilo prav zaradi svoje biološke učinkovitosti predstavlja določeno nevarnost za zdravje ljudi. Ocena nevarnosti za zdravje ljudi je postopek, ki temelji na znanih podatkih o zdravilu, ki so pridobljeni med razvojem zdravila (predklinične in klinične študije) ter v času prodaje in uporabe že registriranega zdravila (epidemiološke študije, študije primerov). Uporabni podatki so le tisti, ki so znanstveno in strokovno pridobljeni in utemeljeni. Ti podatki so podlaga za izračun različnih varnih mej izpostavljenosti določenemu zdravilu pri katerih ni vpliva na zdravje ljudi, kot so na primer dovoljen dnevni vnos z živili ali dovoljena mejna vrednost izpostavljanja na delavnem mestu. Ocena tveganja je postopek v katerem se opredeli nevarnost (zdravilo), čas izpostavljanja, količina zdravila kateremu smo izpostavljeni in način izpostavljanja ter se izračuna tveganje za določeno skupino ljudi v primeru, da je varna meja presežena. V okviru ocene tveganja se predpiše nadzor varnih mej in določi zaščitne ukrepe za zdravje ljudi, ki so v sorazmerju s presežkom varnih mej.

Ključne besede: nevarne zdravilne učinkovine; nevarnost za zdravje; ocena tveganja

Uvod

V skupino zelo nevarnih zdravil štejemo kemoterapevtike, imunosupresive, hormone in hormonske modulatorje, ki so toksični v zelo nizkih odmerkih in so glede na način delovanja mutageni/genotoksični, karcinogeni ali reprotoksični in tudi zdravila z učinki na centralni živčni sistem ter zdravila, ki povzročajo alergične reakcije ali so dražljiva za kožo ali dihala pri nizkih odmerkih.^(1-5.) Pri bolnikih, ki so nadzorovano izpostavljeni nevarnim učinkovinam, morebitne koristi zdravljenja odtehtajo tveganja zaradi neželenih učinkov, medtem ko je vsak učinek pri drugih ljudeh, po definiciji, neželen učinek. Z namenom varovanja zdravja ljudi so različne organizacije (WHO, OECD, EMA, FDA, ECHA in druge) začele vzpostavljati zakonsko podlago za zaščito zdravja različnih skupin ljudi, ki so lahko nenamerno izpostavljene zdravilom. Vzporedno so se razvijala orodja, baze podatkov in načini za kontrolo izpostavljenosti in kontrolo zaščite pred nenamerno izpostavljenostjo. Najprej je bilo zakonsko pokrito področje hrane preko katere je zdravilom lahko izpostavljen vsak potrošnik. Sledili so delavci na delovnem mestu v proizvodnji kemikalij in zdravil. V letu 2006 so stopila v veljavo priporočila za okolje, ki se nanašajo na izpostavljenost zdravilom preko vode iz okolja. Leta 2013 je EU sprejela regulativo za nenamerno izpostavljenost zdravilu za paciente, ki se nanaša na kontrolo proizvodnih linij z namenom preprečevanja

kontaminacije enega zdravila z drugim in predpisala čistilne postopke in kontrolo le teh na proizvodnih linijah v farmacevtski proizvodnji.

Material in metode

Varne meje

Izračun varnih mej temelji na znanih podatkih o določenem zdravilu. Med temi podatki so najpomembnejši podatki o načinu delovanja zdravila na molekularni ravni, dnevni odmerki zdravil, ki na različnih vrstah laboratorijskih živali nimajo nobenega učinka (NOEL, no effect level) ali pa imajo le minimalen učinek (LOEL, low effect level), dnevni odmerki zdravila, ki pri pacientih nimajo farmakološkega učinka ali dnevni odmerki zdravila z minimalnim farmakološkim učinkom. S pomočjo predpisanih faktorjev in formule se iz zgoraj navedenih dnevni odmerkov in kritičnih neželenih učinkov izračuna varna meja izpostavljenosti. Postopek za izračun je predpisan^(1,6) in se uporablja za izračun dovoljenega dnevnega vnosa zdravila s hrano (ADI, acceptable daily intake, mg/kg hrane/dan), ki varuje potrošnika; mejne vrednosti za poklicno izpostavljenost (OEL, occupational exposure level, $\mu\text{g}/\text{m}^3$), ki varuje delavce; PDE (permitted daily exposure, $\mu\text{g}/\text{dan}$), ki varuje paciente in PNEC (predicted no effect concentration, mg/liter vode), ki varuje ljudi.

Nenamerna izpostavljenost zdravilu na delavnem mestu

Delavec je nenamerno izpostavljen zdravilu preko vdihanega zraka, preko kontakta s kožo in s sluznicami, ob vrezninah, vbodih iz iglo in posredno s hrano in vodo, ki je bila v stiku z zdravilom. Največja možnost za nenamerno izpostavljenost delavcev v veterini je v prostorih kjer se pripravljajo infuzijske raztopine iz prašnih oblik zdravil, kjer se raztehtavajo prašnata zdravila v manjše odmerke, kjer se prašnata ali tekoča zdravila mešajo s hrano ali vodo, kjer se tablete drobijo in mešajo s hrano.

Mejna vrednost za poklicno izpostavljenost z vdihovanjem

Na splošno, mejna vrednost izpostavljanja na delovnem mestu predstavlja koncentracijo v zraku, ki ji je večina zaposlenih lahko izpostavljena od 8 do 10 ur na dan, 40 ur na teden, skozi celo delovno dobo, brez škodljivega učinka na zdravje^(2,3)

Tveganje na delavnem mestu je določeno z nevarnostjo, ki jo predstavlja posamezno zdravilo in z verjetnostjo, da se nevarnost izrazi v obliki neželenega vpliva na zdravje delavca. V oceni tveganja na določenem delavnem mestu se upošteva dejanska časovna izpostavljenost posameznemu zdravilu, količina zdravila, delo z več zdravili v času osem urnega delavnika, prav tako se upošteva možen sinergističen učinek in različne stopnje nevarnosti, ki izhajajo iz saih zdravil. Nadzor dejanske izpostavljenosti določenemu zdravilu se opravlja z monitoringom. Monitoring koncentracije zdravila v vdihanem zraku se izvaja s posebnimi napravami, ki so nameščene na delavca v višini njegovega nosu in ust. Delavec lahko nemoteno opravlja delo in se giblje v prostoru, kjer je njegovo delavno mesto.

Mejna vrednost za poklicno izpostavljenost preko kože

Izpostavljenost nastane pri direktnem kontaktu z zdravilom ali pri kontaktu s kontaminirano površino. Dovoljena dnevna izpostavljenost (permitted daily exposure, PDE) preko kože je izračunana na podlagi farmakokinetičnih parametrov kot sta absorpcija preko kože in biološka razpoložljivost po vstopu v telo. Na žalost pa ima le okoli 10% zdravil eksperimentalno določeno absorpcijo in biološko razpoložljivost po nanosu na kožo. Za namen ocene tveganja so določeni dogovorjeni korekcijski faktorji za biološko razpoložljivost in izračun mejne vrednosti za izpostavljanje preko kože. Nadzor dejanske izpostavljenosti preko kože ni možen. Monitoring kontaminacije površin se opravlja z odvzemom brisov iz delavnih površin in analizo vzorcev. V tem primeru izmerjene koncentracije ne opisujejo stopnjo izpostavljenosti delavcev ampak le neželeno kontaminacijo okolice. V splošnem pa je zaščita kože zelo preprosta, saj je potrebno pri rokovanju z zdravili obvezno nositi rokavice.

Razprava

Mejna vrednost za poklicno izpostavljenost je varna meja, ki glede na obstoječe znanje o zdravilu zagotavlja, da zdravilo ne bo povzročilo slabega počutja ali ogrozilo zdravja večine delavcev, ki so zdravilu izpostavljeni preko vdihanega zraka in so brez zaščitne opreme^(4,5). V različnih študijah so pri osebju, ki dela v onkologiji^(1,2) dokumentirali nespecifične škodljive učinke na zdravje, kot so slabost, glavobol, bruhanje, draženje zgornjih dihalnih poti, kožni izpuščaji, izpadanje las in omotico. Kot dolgoročne škodljive učinke navajajo reprodukcijske motnje, genetske okvare, in raka⁽⁶⁾. Kumulativno tveganje za zdravje pri rokovanju z nevarnimi učinkovinami je odvisno od toksičnosti zdravila, izpostavljenosti in individualne občutljivosti⁽⁷⁾. Da bi čim bolj zmanjšali morebitne akutne ali dolgoročne učinke na zdravje, je priporočljivo, da se preprečijo ali vsaj zmanjšajo nenamerne izpostavljenosti tem zdravilom. Rutinski pregledi in ugotavljanje prisotnosti učinkovine v krvi ali urinu trenutno ni priporočeno za zaposlene, ki rokujejo s kemoterapevtiki⁽¹⁾. Testiranje je priporočljivo samo za zaposlene, ki so bili akutno izpostavljeni učinkovini ob nesreči, kot je razlitje kemoterapevtika ali nenamerno iniciranje⁽⁴⁾.

Delodajalec je po vseh zakonskih predpisih in priporočilih odgovoren za zdravje zaposlenih. Odgovorna oseba, ki skrbi za varovanje zdravja delavcev poskrbi, da se določijo mejne vrednosti za izpostavljenost na posameznem delavnem mestu, da se kontrolira dejanska izpostavljenost in da se izvede oceno tveganja ter da se določi osebna zaščitna oprema na določenem delavnem mestu. Ko je znana nevarnost (katero zdravilo) in stopnja izpostavljenosti (količina zdravila in čas izpostavljenosti) je možno izdelati oceno tveganja na delavnem mestu. Na osnovi ocene tveganja na delovnem mestu se izvajajo različni ukrepi. Uvedejo se dodatni tehnični ukrepi na nivoju opreme, prostorov in zgradbe. K varnosti na delovnem mestu zelo veliko pripomore izobraževanje ljudi in njihova seznanjenost z nevarnostjo, ki jo predstavlja posamezno zdravilo s katerim rokujejo. Minimalna zaščitna oprema delavcev v bolnišničnih lekarnah in različnih ambulantah v prvi vrsti zaščititi kožo. Nujne so rokavice, ki so izbrane glede na lastnosti posameznega zdravila in očala. Za zaščito dihal so priporočene maske z določeno propustnostjo.

Reference

1. Guidance Document for the Use of Data in Development of Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAFS) for Interspecies Differences and Human Variability in Dose/concentration-Response Assessment. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001.
2. IARC Monograph (2012) A review of human carcinogen pharmaceuticals. Vol 100A, Lyon.
3. IARC Monograph (2014). The evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 100B, Lyons.
4. NIOSH (2004). Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Publication No. 2004-165.
5. NIOSH (2009): Personal protective equipment for health care workers who work with hazardous drugs. Publication No. 2009-106.
6. Schwartz, C.S.: A semiquantitative method for selection of safety factors in establishing OELs
7. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E [1992]. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 49(12):855-861.

Veterinary medicines: Health hazard and risk assessment

Each drug is essentially chemical molecule, which is capable of eliciting a specific desirable biological response in alive organism. The healing effect is based on a daily dose, length of treatment and mode of entry into the body and is also strictly linked to the disease and the patient. In the case that we are not talking about the patient but on the healthy worker, the consumer and the environment each drug represents a particular threat to human health because of its biological efficiency. The health hazard assessment is a process, based on the available data on the medicine, which are generated during the drug development (pre-clinical and clinical studies) and at the time of marketing and use of already authorized medicines (epidemiologic studies, case studies). Useful data are only those that are scientifically and professionally derived and justified. These data are the basis for calculating the different safe levels of exposure of particular medicine at which there is no effect on human health, such as, for example, the acceptable daily intake for food or permissible workplace exposure. The risk assessment is a process in which the hazard, exposure time, exposure concentration and the way of exposure are defined and the risk for a certain group of people is calculated in the case that safe limit has been exceeded. The risk assessment determine the control of safety limits and protective measures that are in proportion to the excess of safe limits.

Key words: hazardous pharmaceutical compounds; health hazard; risk assessment