



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

مجموعه مدد ایران

معاونت بالینی داروسازی

آماده سازی داروهای سایتوتوکسیک



تهیه کننده: دکتر فاخته واحدی

بهار ۱۳۹۴

به نام خدا

سایتوتوکسیک به ماده یا پروسه ای گفته می شود که برای سلولها سمیت ایجاد می کند. داروهای سایتوتوکسیک ترکیباتی درمانی هستند که در درمان سرطان به کار می-روند و البته محدود به آن نمی-شوند. تماس با داروهای سایتوتوکسیک هم می تواند منجر به مشکلات حاد مانند درماتیت، سرگیجه، تهوع و سردرد و هم مشکلات مزمن گردد. مطالعات حاکی از آن است که تماس مکرر با مقادیر اندک این داروها ممکن است منجر به آسیب ارگان یا آسیب های کروموزومی و اختلال تولید مثلی گردد و این در حالی است که ابتلا به سرطان از این طریق هنوز به اثبات نرسیده است. طبیعت کارسینوژن، تراژون و موتاژن مواد ضدسرطان به خوبی در مدل‌های حیوانی و در سطوح درمانی در بیماران به اثبات رسیده است. در طی چند دهه اخیر به موازات انتشار مطالعات مختلف، توجه به خطرات بکارگیری مواد ضدسرطان سایتوتوکسیک افزایش یافته است. تماس با داروهای سایتوتوکسیک به سهولت می تواند از یکی از راههای زیر صورت گیرد:

- استنشاق هوای آلوده با آئروسولهای داروهای سایتوتوکسیک؛
- تماس جلدی مستقیم با داروها یا سطوح آلوده به دارو؛
- خوردن غذا و یا نوشیدنی آلوده و یا تماس دست آلوده با دهان؛
- تزریق اتفاقی از طریق سوزن و یا سایر اجسام تیز آلوده به دارو؛

آلودگی ممکن است از چندین منبع و نقاط مختلفی از ذخیره سازی اولیه ویال رقیق نشده تا ترشحات بیمار پیدا شود. محققین اثبات کرده اند ویال های کموتراپی می توانند آلودگی را از بخش های توزیع دارویی با خود به همراه داشته باشند. کلو با ویال دارو می تواند خود پرسنل و محیط اطراف را آلوده نماید. آلودگی در طی آماده سازی دارو در شمار زیادی از مطالعات آمده است و این سبب شده است توصیه های استفاده از محفظه های ایمنی بیولوژیکی و لوازم حفاظت شخصی توسط سازمان ها گسترش یابد. چندین مطالعه نیز ایجاد آلودگی در محیط آماده سازی دارو و اطراف آن بعد از رقیق سازی و ترکیب داروها را نشان داده اند.

نقاط مواجهه به صورت خلاصه در جدول زیر آمده است.

حل کردن پودر یا داروی لئوفیلیزه	نقاط مواجهه
خارج کردن هوا از سرنگ	
وصل کردن ست تجویز	
کار با ترشحات بیمار	
نشست از ست تجویز وریدی	
حمل داروهای کموتراپی	
پاکسازی داروی ریخته شده	
در طی درآوردن لوازم حفاظت شخصی و دفع آن ها	



فعالیت هایی با ریسک بالای مواجهه در جدول زیر آمده است.

فعالیت هایی با ریسک بالای مواجهه	نوع فعالیت
آماده سازی	
تجویز	
پاکسازی داروی ریخته شده	
کار با ترشحات بیمار	

عوارض جانبی ناشی از مواجهه با دارو های سایتوتوکسیک بر پایه سمیت ذاتی این دارو هاست . همان اثراتی که در مصرف این دارو ها با دوز درمانی در بیماران اتفاق می افتد در صورت مواجهه برای کارکنان نیز متحمل است. این دارو ها ژنوتوکسیک (آسیب به ژن)، کارسینوژنیک (سرطان زا) و تراژونیک (ایجاد نقص در جنین) هستند و سمیت های گسترده ای را هم در بیماران و هم در پرسنل موجب می شوند عوارض ایجاد شده به سه عامل وابسته است:

۱- فردی که در مواجهه است از لحاظ آرایش ژنتیکی، درصد چربی بدن، جنسیت، عادت غذایی، سبک زندگی و...

۲- نوع دارو از لحاظ مکانیسم، فارماکوکینتیک، سمیت و...

۳- نوع فعالیت اعم از آماده سازی، تجویز، دفع زباله ها و...

عوارض ناشی از کار با دارو های سایتوتوکسیک به دو دسته عوارض حاد و عوارض مزمن تقسیم بندی می شود. اثرات حاد سمی گوناگون از مواد ضد سرطان به خوبی در بیماران تحت درمان با دوزهای بالای این دارو ها ثبت شده است . این عوارض شامل تهوع، راش، ریزش مو، آسیب کبدی- کلیوی، کاهش شنوایی، سمیت کبدی- قلبی و ... می باشد. برخی از این اثرات در افرادی که با دارو های سایتوتوکسیک کار می کنند به ثبت رسیده است. شماری از این مطالعات نشانگر این هستند که این اثرات در افرادی که در معرض این دارو ها قرار می گیرند شیوع بیشتری نسبت به گروه کنترل دارد

عصبی	ایمنی	عمومی	گوارشی	قلبی	آلرژی
سردرد	تب	آلورپیسی	درد قفسه سینه	تنگی نفس	راش
گیجی	سرفه	دیس اوری	تهوع	نبض نامنظم	سرخی چشم
بی خوابی	خارش	هایپرپیگمانتاسیون	استفراغ	ادم محیطی	واکنش آلرژیک
سنگ کوپ	التهاب گلو	کاهش میل جنسی	اسهال		
			یبوست		

استانداردهای بین المللی موجود روشهای کار با داروهای سایتوتوکسیک

۱ معرفی

موضوع برخورد ایمن با ضایعات خطرناک باید در تمامی محیط های مراقبت سلامت مورد ملاحظه قرار گیرد. تماس کارکنان با داروهای شیمی درمانی ممکن است در طی آماده سازی دارو، تجویز و یا دفع لوازم و تجهیزات مربوطه ویا در زمان سر و کار داشتن با فضولات انسانی، از طرق مختلفی مانند استنشاق، جذب از راه تماس مستقیم با پوست ویا از راه خوراکی اتفاق بیافتد.

از سال ۱۹۸۳ دستورالعمل های مختلفی برای کاهش تماس اتفاقی با این داروها انتشار یافته اند . سازمانهای مختلف، دستورالعمل هایی را در جهت کمک به موسسات در برقراری یک خط مشی اجرایی ایمن با استفاده از تکنیک های حفاظتی بهینه صادر نموده اند . این دستورالعملها و توصیه ها در آمریکا توسط مرکز سلامت و ایمنی شغلی (OSHA)، جامعه داروسازان بیمارستانی آمریکا (ASHP) و جامعه پرستاری انکولوژی و در کانادا، نیوزیلند، استرالیا، اروپا و ایتالیا، توسط گروههای مختلفی انتشار یافته است . دستورالعمل های ویژه ای برای بکارگیری و دفع ایمن مواد ضد سرطان توسعه یافته اند تا از کیفیت بهینه مراقبت ها وایمنی بیماران اطمینان حاصل گردد.

۲ نگهداری و حمل و نقل بسته های داروهای سایتوتوکسیک

همه داروهای پر خطر باید توسط برچسب های خاصی که بیان کننده ضرورت در نحوه برخورد ویژه ای می باشد، مشخص گردند . این برچسب ها باید به همه بسته های دارویی و تمامی قفسه ها و فضاهای نگهداری این داروها اتصال یابند. تمام محلهای نگهداری داروهای خطرناک باید شناسایی شده و دسترسی به این محلها محدود گردد تا تنها پرسنلی که در زمینه چگونگی برخورد با داروهای پر خطر آموزش دیده اند، مجوز دسترسی به این داروها را داشته باشند.

تجهیزاتی که در بخش انبار مورد استفاده قرار می گیرند باید به نحوی طراحی شده باشند که میزان شکسته شدن ویالهای حاوی داروها به حداقل برسد به عنوان مثال از قفسه های حفاظ دار در انبار این داروها استفاده شود. داروهای خطرناکی که نیازمند نگهداری در یخچال هستند نیز باید به صورت جداگانه و در جعبه های جداگانه ای نگهداری شوند.

داروهای سایتوتوکسیک در بسته بندی های غیر قابل نفوذ و با برچسب های اخطاردهنده مشخصی حمل می شوند. کیسه های حمل و نقل (که کیسه های کاملاً بسته شده و مقاوم در برابر نشت هستند) باید به صورت مناسبی برچسب زده شوند و در صورت هر گونه افتادن اتفاقی، قادر به نگهداری ماده نشت پیدا کرده در داخل خود باشند.

سرنگهای حاوی داروهای شیمی درمانی باید در ظروف کاملاً غیر قابل نفوذی حمل شده و نباید در حالیکه سرسوزن به سر آنها متصل است به محل انتقال یابند. پرسنلی که مسئول حمل و نقل داروها هستند باید از عملیاتی که به دنبال ریختن احتمالی دارو انجام می شود، کاملاً آگاه بوده و هر گونه ریخته شدن و یا شکسته شدن اتفاقی دارو باید سریعاً تشخیص داده شده و به سوپروایزر و یا مسئول ایمنی گزارش داده شود. کیت های مورد استفاده برای داروی ریخته شده نیز باید به سهولت در دسترس باشد

وقتی که داروهای شیمی درمانی به خارج از شرکت انتقال می یابند، باید در اجزای بسته بندی غیر قابل نفوذ و یا ظروف مقاوم در برابر نشت بسته بندی شوند تا در مقابل برخورد و یا سوراخ شدن مقاوم باشند . برچسب هایی مبتنی بر خطرناک بودن محتویات این بسته ها باید بر روی بیشتر قسمت های صاف اطراف بسته بندی چسبانده شوند . کیت های مورد استفاده برای داروی ریخته شده و دستورالعمل استفاده از آن نیز باید در طی انتقال دارو تا رسیدن به مقصد نهایی همواره در دسترس باشد.

۳ - آماده سازی

همه داروهای ضدسرطان باید توسط افراد آموزش دیده و در یک فضای خاص آماده شوند تا تداخلات و خطرات آلودگی به حداقل برسد. خوردن، آشامیدن، استعمال دخانیات و استفاده از مواد آرایشی در فضاهایی که آماده سازی دارو در آنها صورت می پذیرد، ممنوع می باشد . ملاحظات تکنیکی ضروری در طی آماده سازی این داروها عبارتند از:

۱. محفظه های ایمنی بیولوژیکی (biological safety cabinet)

داروها در یک محفظه ایمنی بیولوژیکی (BSC) کلاس II (هود دارای جریان هوای لامینار عمودی) که دارای فیلتر HEPA(High Efficiency Particulate Air) می باشد، آماده می شوند . در آماده سازی داروهای پر خطر نباید از هودهای دارای جریان هوای لامینار افقی استفاده کرد، زیرا این هودها مواد آلوده را مستقیماً به سمت فرد اپراتور می رانند.

BSC کلاس II انواع مختلفی دارد. نوع A آن حدود ۳۰ درصد هوا را پس از گذراندن از فیلتر HEPA ، مجدداً به داخل اتاق پمپ می کند . نوع B این محفظه ها هوا را از داخل فضای کار به درون یک فیلتر HEPA فرستاده و سپس از طریق یک سیستم تخلیه کمکی به خارج از ساختمان هدایت می کنند. نوع B ، حفاظت بیشتری را ایجاد می کند، زیرا هم هوای فیلتر شده به خارج از ساختمان فرستاده می شود و هم اینکه این فیلتر ها جریان سریعتری از هوا در داخل اتاق ایجاد می کنند

در جدولهای زیر مقایسه ای از خصوصیات کلاسهای مختلف BSC آمده است.

مقایسه خصوصیات کلاسهای مختلف BSC

BSC Class	Face Velocity	Airflow Pattern	Applications			
			Nonvolatile Chemicals and Radionuclides	Toxic and	Volatile Chemicals and Radionuclides	Toxic and
I	75	In at front; exhausted through HEPA to the outside or into the room through HEPA	YES		YES	
II, A	75	70% recirculated to the cabinet work area through HEPA; 30% balance can be exhausted through HEPA back into the room or to the outside through a thimble unit	YES		NO	
II, B1	100	Exhaust cabinet air must pass through a dedicated duct to the outside through a HEPA filter	YES		YES (minute amounts)	
II, B2	100	No recirculation; total exhaust to the outside through hard-duct and a HEPA filter	YES		YES (small amounts)	
II, B3	100	Same as II, A, but plenums are under negative pressure to room; exhaust air is thimble-ducted to the outside through a HEPA filter	YES		YES (minute amounts)	
III	N/A	Supply air inlets and hard-duct exhausted to outside through two HEPA filters in series	YES		YES (small amounts)	

انتخاب BSC مناسب از طریق ارزیابی میزان خطر

Biological Risk Assessed	Risk	Protection Provided			BSC Class
		Personnel	Product	Environmental	
BSL 1-3		YES	NO	YES	I
BSL 1-3		YES	YES	YES	II (A, B1, B2, B3)
BSL 4		YES	YES	YES	III B1, B2

ماشین دمنده هوا ۲۴ ساعت روز و ۷ روز هفته روشن باقی می ماند. در حالت ایده آل، همه هودها باید هوا را مرتباً به بیرون برانند و دارای یک دمنده ای باشند که به طور مستمر کار کند. هود باید در یک فضای کنترل شده قرار گیرد و ترافیک جریان هوا در آنجا حداقل باشد تا تداخلات با جریان هوا کاهش یابد. همچنین باید طی زمانهای معینی بر اساس توصیه کارخانه سازنده سرویس شده و هر ۶ ماه یک بار مورد بازرسی قرار گرفته و مجوزهای لازم را دریافت کند. توجه ویژه ای نیز باید به تعویض فیلتر هپا معطوف گردد. برای به حداقل رساندن آلودگی، یک رویه استریل و جاذب که دارای سطح پستی پلاستیکی باشد، باید بر روی سطح کار قرار گیرد. این رویه باید در صورت آلودگی اتفاقی، بلافاصله و در حالت معمول پس از اتمام آماده سازی داروها در هر روز و یا هر شیفت کاری تعویض شود.

۲. پوششهای حفاظتی

در زمان سر و کار داشتن با این داروها دستکش های لاتکس جراحی بدون پودر و یکبار مصرف مورد استفاده قرار می گیرند که باید حداقل ۰/۰۰۷ اینچ ضخامت داشته و هر ۳۰ دقیقه و یا به محض پاره شدن و یا سوراخ شدن تعویض شوند. افرادی که به لاتکس حساسیت دارند می توانند از محصولات لاتکس هیپوآلرژیک و یا دستکش های پلی وینیل کلراید استفاده کنند؛ در حال حاضر مواد بدون لاتکس مانند نیوپرن و نیتریل نیز در دسترس هستند. در طی آماده سازی دارو باید از یک گان آستین بلند جلوبسته یک بار مصرف که از الیاف بدون کرک ساخته شده و دارای سر آستین کشباف می باشد، استفاده کرد. یک حفاظ ترموپلاستیک و یا یک عینک حفاظ دار و همچنین یک ماسک تنفسی تصفیه کننده قوی هوا نیز بهتر است در طی آماده سازی دارو مورد استفاده قرار گیرد.

۳. اقدامات صحیح طی آماده سازی دارو

از آنجایی که تماس با داروها ممکن است در زمان اتصال و یا قطع لوله های داخل وریدی، تزریق دارو به داخل لاین وریدی، تخلیه هوا از درون سرنگ و یا لاین انفوزیون، و یا در زمان نشت از لوله ها، سرنگ و یا محل شیر اتصال قطع و وصل لوله ها، اتفاق افتد، آماده سازی اولیه همه لوله های داخل وریدی باید در زیر حفاظ هود صورت پذیرد.

سایر اقدامات ضروری برای حفاظت در برابر نشت در طی تهیه دارو، شامل استفاده از سوزنهایی با اندازه منفذ بزرگ و به کارگیری گاز و یا اسفنجی در اطراف دهانه ویال در زمان خارج کردن سوزن از ویال می باشد. با اتصال یک وسیله حفاظت از آئروسول (CytoGuard) Bristol-Myers، به ویال دارو قبل از اضافه کردن حلال به آن، می توان میزان ایجاد آئروسول را به حداقل رساند. همچنین در مورد آمپولها، باید

مایع اطراف دهانه آن را خشک کرده و آن را به سمت دور از بدن کج کرد و در حالیکه یک تکه گاز و یا پد الکلی دور دهانه آن قرار داده شده، در فاصله ای دور از بدن شکسته شود

۴. تجویز

به طور معمول پرستاران تعلیم دیده مسئول تجویز مناسب داروهای شیمی درمانی هستند . این افراد باید دستهای خود را قبل و بعد از تجویز داروهای شیمی درمانی به طور کامل شسته و در طی تجویز دارو یک گان یکبار مصرف جلوبسته که دارای سر آستین های کشیاف است به تن کرده و از یک جفت دستکش لاتکس استفاده نمایند . کشیدن دستکش ها به رو و یا زیر آستین های گان باعث می شود که احتمال تماس دارو با پوست به حداقل برسد.

۵. داروی ریخته شده

OSHA توصیه می کند که کیت مورد استفاده برای داروی ریخته شده باید حاوی این موارد باشد:

- یک گان ضد آب که سر آستین ها و قسمت پشت آن بسته باشد؛

- یک جفت روکش؛

- دو جفت دستکش محافظ؛

- عینک حفاظ دار؛

- ماسک تنفسی تایید شده توسط OSHA ؛

- خاک انداز یکبار مصرف؛

- وسیله ای پلاستیکی برای ساییدن و پاک کردن؛

- دو عدد حوله جاذب که سطح زیر آن پلاستیکی باشد؛

- دو عدد اسفنج یک بار مصرف؛

- سطلی برای دفع اجسام تیز؛

- دو عدد کیسه زباله بزرگ مخصوص ضایعات دارویی خاص؛

- یک ظرف حاوی الکل ۷۰٪ برای تمیز کردن ناحیه آلوده شده

در هنگام ریخته شدن یک دارو به طور اتفاقی، پرسنل باید دو عدد دستکش لاتکس جراحی بدون پودر

به دست کرده، و یک گان یکبار مصرف که از پارچه بدون کرک و نفوذ ناپذیر ساخته شده و به صورت

جلوبسته، آستین بلند و دارای سرآستین های کشیاف می باشد، به تن کنند . مقادیر کم داروی ریخته شده

را می توان با یک گاز تمیز کرد ولی مقادیر بیشتر (بیش از ۵ میلی لیتر) نیاز به استفاده از پدهای جاذب

دارد. مقادیر اندک جامدات و یا دارویی که حاوی پودر باشد را می توان با یک پارچه مرطوب و پد گازی جاذب تمیز کرد. ناحیه آلوده پس از شستشو با آب، سه بار با یک ماده دترجنت تمیز می گردد. خرده شیشه ها و یا لوازم آلوده شده در سطلی که در برابر نشت و سوراخ شدن مقاوم باشد، قرار گرفته و سپس در یک کیسه پلی اتیلنی با ضخامت ۴ میلی متر و یا پلی پروپیلنی با ضخامت ۲ میلی متر، قرار داده شده و یک برچسب اخطار دهنده روی آن چسبانده می شود . لوازم آلوده ای که قابل استفاده مجدد می باشند توسط پرسنل تعلیم دیده و با استفاده از دو عدد دستکش لاتکس جراحی بدون پودر که روی هم پوشیده شده باشد، شسته می شود. گزارش چنین مواردی از ریخته شدن اتفاقی دارو باید بر اساس روش کار و خط مشی سازمانی جاری به ثبت برسد.

فهرست داروهای سایتوتوکسیک :

(۱) داروهای سایتوتوکسیک غیر شیمی درمانی

List of non-chemotherapy cytotoxic/cytostatic drugs Product approved name	
Anastrozole	Leuprorelin acetate
Azathioprine	Medroxyprogesterone
Bcg	Megestrol
Bicalutamide	Menotropins
Chloramphenicol	Mifepristone
Ciclosporin	Mycophenolate mofetil
Cidofovir	Nafarelin
Coal tar containing products	Oestrogen containing products
Colchicine	Oxytocin (including syntocinon and syntometrine)
Danazol	Podophyllyn
Diethylstilbestrol	Progesterone containing products
Dinoprostone	Raloxifene
Dithranol containing products	Ribavarin
Dutasteride (women should not handle)	Sirolimus
Estradiol	Streptozocin
Exemestane	Tacrolimus
Finasteride(women should not handle)	Tamoxifen
Flutamide	Testosterone

Ganciclovir	Thalidomide
Gonadotrophin, chorionic	Toremifene
Goserelin	Trifluridine
Interferon containing products (including peginterferon)	Triptorelin
Leflunomide	Valganciclovir
Letrozole	Zidovudine

۲) داروهای سایتوتوکسیک شیمی درمانی:

Cancer chemotherapy drugs Product approved name	
Aldesleukin	Gemcitabine
Alemtuzumab	Gemtuzumab
Amsacrine	Hydroxycarbamide
Arsenic trioxide	Idarubicin
Asparaginase	Ifosfamide
Bleomycin	Imatinib mesylate
Bortezomib	Irinotecan
Busulphan	Lomustine
Capecitabine	Melphalan
Carboplatin	Mercaptopurine
Carmustine	Methotrexate
Cetuximab	Mitomycin
Chlorambucil	Mitotane
Cisplatin	Mitoxantrone
Cladribine	Oxaliplatin
Cyclophosphamide	Paclitaxel

Cytarabine

Dacarbazine

Dactinomycin

Daunorubicin

Dasatinib

Docetaxel

Doxorubicin

Epirubicin

Estramustine

Etoposide

Fludarabine

Fluorouracil

Pentamidine

Pentostatin

Procarbazine

Raltitrexed

Rituximab

Temozolomide

Thiotepa

Topotecan

Trastuzumab

Vidaradine

Vinblastine

Vincristine