

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta životního prostředí**

**Katedra aplikované ekologie**



**EKOLOGICKÁ A ZDRAVOTNÍ RIZIKA REZIDUÍ  
CYTOSTATIK PT SKUPINY V PRACOVNÍM A ŽIVOTNÍM  
PROSTŘEDÍ**

**ENVIRONMENTAL AND HEALTH RISKS OF RESIDUES OF CYTOSTATICS IN  
PLATINUM GROUP IN THE ENVIRONMENT**

*Disertační práce*

**Doktorand:** Ing. Anna Cidlinová

**Obor:** Aplikovaná a krajinná ekologie

**Školitel:** Prof. Ing. Zdeňka Wittlingerová, CSc.

**Konzultant:** MUDr. Magdalena Zimová, CSc.

**2017**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracovala samostatně pod vedením Prof. Ing. Zdeňky Wittlingerové, CSc. a že jsem uvedla všechny literární prameny, ze kterých jsem čerpala.

V Praze 30. 10. 2017

Ing. Anna Cidlinová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych velmi ráda poděkovala školitelce mé disertační práce Prof. Ing. Zdeňce Wittlingerové, CSc. a dále konzultantce mé disertační práce MUDr. Magdaleně Zimové, CSc. za odborné vedení a podporu během studia a dále bych ráda poděkovala týmu pracovníků z Národní referenční laboratoře půdy a odpadů Státního zdravotního ústavu v Praze za ochotu a trpělivost při spolupráci a za předání cenných zkušeností.

Zároveň disertační práce vznikla za podpory výzkumného úkolu Ministerstva průmyslu a obchodu s č. FR-TI1/494 a s názvem Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace, projektu IGA FŽP s č. 20124284 a s názvem Ekologická a zdravotní rizika reziduí cytostatik Pt skupiny v pracovním a životním prostředí a projektu IGA FŽP č. 20134259 s názvem Šíření kovů platinové řady ve vybraných složkách životního prostředí.

V Praze 30. 10. 2017

## **Abstrakt**

Cytostatika platinové řady se v klinické praxi začaly používat u onkologických pacientů jako jeden ze způsobů léčby nádorových onemocnění. Stejně tak byly automobilové katalyzátory s obsahem platinových kovů zavedeny z důvodu snižování znečištění ovzduší škodlivými plyny. Dnes je však čím dál více znepokojující, že použití platinových kovů může samo o sobě představovat významný zdroj znečištění životního prostředí.

Znalost kontaminace životního prostředí platinovými kovy je důležitá s ohledem na jejich potenciální zdravotní a ekologická rizika. Některé sloučeniny (např. cytostatika platinové řady) mohou mít alergické, cytotoxické a karcinogenní účinky. Vzhledem ke zvyšujícímu se ročnímu objemu a dynamice spotřeby platinových kovů tak mohou vznikat, nebo již vznikají, závažná zdravotní a ekologická rizika, jak při zacházení s nimi v pracovním prostředí, tak následně ve složkách životního prostředí. Věcné řešení této problematiky a její podrobnější studium s cílem minimalizace zdravotních a ekologických rizik je proto společensky velmi aktuální.

Předkládaná práce si klade za cíl identifikovat a zhodnotit zdravotní a ekologická rizika reziduí cytostatik platinové řady, které vzhledem ke svým nebezpečným vlastnostem mohou mít negativní dopady na zdraví lidí a životní prostředí. Na základě získaných výsledků bylo možné analyzovat distribuci a akumulaci platinových kovů v pracovním a životním prostředí. Vzhledem k tomu, že stanovení platiny je markerem cytostatik platinové řady, bylo tak možné posoudit kontaminaci prostředí cytostatiky platinové řady. Výsledky disertační práce již byly a následně budou prezentovány na vybraných vědeckých konferencích a publikovány v odborných vědeckých časopisech. Zároveň jsou součástí výzkumného úkolu Ministerstva průmyslu a obchodu s č. FR-TI1/494 a s názvem Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace.

## **Klíčová slova**

Platinové kovy, cytostatika, nádorová onemocnění, kontaminace, cisplatina.

## **Abstract**

In clinical practice, cytostatics of platinum group begun to be used in oncological patients as one of the treatments for cancer . At the same time, platinum-based automotive catalytic converters have been introduced to reduce air pollution of harmful exhaust gases. Nowadays, it is more and more alarming that the use of platinum group metals (PGMs) could be a significant source of environmental pollution.

Knowledge of environmental contamination by PGMs is important in terms of their potential health and environmental risks. Some compounds (eg. cytostatics of platinum group) may have allergic, cytotoxic and carcinogenic impacts. Due to the increasing annual volume and dynamic consumption of PGMs, serious and potential health and environmental risks can arise or have already arised, both in the working environment and in the environmental compartments. The objective solution of this issue and its detailed studies with goal to minimize health and environmental risks are therefore socially up to date.

This doctoral thesis aims to identify and evaluate the health and environmental risks of residues of cytostatics in platinum group in environment which, due to their dangerous properties, may have negative impacts on human health and on the environment. On the basis of the results obtained, it was possible to analyze the distribution and accumulation of PGMs in the working environment and in the environment. Considering that determination of platinum is a marker of the cytostatics of platinum group, it was possible to assess the contamination of the environment by cytostatics of platinum group. The results of this doctoral thesis were already presented and subsequently will be presented at selected scientific conferences and published in scientific journals. At the same time, these results are part of the research task of the Ministry of Industry and Trade with number of FR-TI1 / 494 and entitled Research of technologies and methods of removing heavy metals of PGMs from bio-waste and the possibility of their recycling.

## **Key words**

Platinum group metals, cytostatics, cancer, contamination, cisplatin.

## OBSAH

<b>1 ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</b> .....	<b>10</b>
<b>3 LITERÁRNÍ REŠERŠE</b> .....	<b>11</b>
3.1 PLATINOVÉ KOVY .....	11
3.1.1 Zdravotní a ekologická rizika platinových kovů .....	12
3.1.2 Rezidua platinových kovů v pracovním a životním prostředí.....	14
3.1.3 Kontaminace jednotlivých složek životního prostředí platinovými kovy .....	16
3.2 CYTOSTATIKA .....	29
3.2.1 Vývoj nádorových onemocnění v České republice .....	29
3.2.2 Cytostatika obsahující platinu .....	35
3.2.3 Nebezpečné vlastnosti cytostatik .....	38
3.2.4 Pracovní expozice cytostatiky.....	42
3.2.5 Zdravotní rizika pracovní expozice cytostatiky .....	44
3.2.6 Bezpečná a správná praxe manipulace s cytostatiky .....	49
3.2.7 Legislativní rámec manipulace s cytostatiky .....	52
3.2.8 Nakládání s odpady z cytostatických přípravků.....	54
<b>4 METODIKA DISERTAČNÍ PRÁCE</b> .....	<b>56</b>
4.1 VÝBĚR ZDRAV. ZAŘÍZENÍ PRO ANALÝZU KONTAMINACE PRAC. A ŽP CYTOSTATIKY PT ŘADY.....	56
4.2 ODBĚR VZORKŮ PRACOVNÍHO PROSTŘEDÍ ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ .....	57
4.3 ODBĚR VZORKŮ VYBRANÝCH MATRIC ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ .....	58
4.4 CHEMICKÁ ANALÝZA VZORKŮ .....	59
4.5 VYHODNOCENÍ ZÍSKANÝCH VÝSLEDKŮ .....	60
<b>5 VÝSLEDKY</b> .....	<b>67</b>
5.1 KONTAMINACE PRACOVNÍHO PROSTŘEDÍ ZDRAV. ZAŘÍZENÍ CYTOSTATIKY PT ŘADY .....	67
5.1.1 Analýza bezpečné a správné praxe manipulace s cytostatiky .....	67
5.1.2 Odběr vzorků pracovního prostředí .....	68
5.1.3 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – přípravná cytostatik .....	69
5.1.4 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – zdravotnický personál (stacionář) .....	72
5.1.5 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – místnost zdravotnického personálu .....	75
5.1.6 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – pokoj pacientů .....	77
5.1.7 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – přípravná cytostatik .....	80
5.1.8 Kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení Pt – Pt v moči zdravotnického personálu.....	83

5.1.9	Vyhodnocení kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení cytostatiky Pt řady.....	84
5.2	KONTAMINACE JEDNOTLIVÝCH SLOŽEK ŽP PT POCHÁZEJÍCÍ Z CYTOSTATIK PT ŘADY .....	85
5.2.1	Analýza vybraných složek životního prostředí .....	85
5.2.2	Odběr vzorků vybraných složek životního prostředí .....	86
5.2.3	Kontaminace Pt v kalech.....	87
5.2.4	Kontaminace Pt v půdách .....	89
5.2.5	Kontaminace Pt v odpadních vodách Pt.....	92
5.2.6	Kontaminace Pt v sedimentech a v dešťových usazovacích nádržích.....	93
5.2.7	Spotřeba cytostatik v rámci ČR .....	93
5.2.8	Nakládání s odpady z cytostatik.....	97
5.2.9	Vyhodnocení kontaminace prac. prostředí zdrav. zařízení cytostatiky Pt řady.....	98
<b>6</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>107</b>
<b>8</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ</b> .....	<b>126</b>
<b>10</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK</b> .....	<b>130</b>
10.1	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	130
10.2	SEZNAM TABULEK.....	131

## 1 Úvod

Při posuzování vlivu antropogenní činnosti na životní prostředí (dále ŽP) se v poslední době pozornost stále více soustřeďuje na platinové kovy (dále Pt kovy), zejména pak na platinu (Pt), palladium (Pd) a rhodium (Rh). Pt kovy patří v zemské kůře k nejvzácnějším a značně rozptýleným prvkům (Toužín 2008; Bobrowska et al. 2013). Průměrná koncentrace těchto prvků v litosféře je odhadována v rozmezí 0,0001–0,015 mg.kg<sup>-1</sup> (Ravindra et al. 2004; Birke et al. 2017). Vyšší výskyty se již považují za odchylky (Alt et al. 1993; Silwana et al. 2016). Pt kovy mají jedinečné chemické a fyzikální vlastnosti, díky nimž se v posledních letech rozšiřuje spektrum jejich využití. Značný nárůst těchto kovů v ŽP je diskutován zejména od doby zavedení automobilových katalyzátorů s obsahem Pt kovů za účelem čištění výfukových plynů. Nezanedbatelným zdrojem kontaminace ŽP Pt kovy jsou také cytostatika platinové řady (dále cytostatika Pt řady). Používání cytostatik k léčbě nádorových onemocnění každoročně narůstá a nádorová onemocnění se postupně stávají předním problémem pro zdravotnické systémy po celém světě. Vzhledem k vysoké účinnosti cytostatik Pt řady a jejich metabolitů, ročnímu objemu a dynamiky spotřeby tak může docházet ke kontaminaci pracovního a životního prostředí rezidui cytostatik Pt řady (Hees et al. 1998; Schierl 2000; Colombo et al. 2008; Birke et al. 2017).

Platinové kovy patří mezi toxické látky a jejich zvyšující se obsahy v prostředí mohou představovat zdravotní a ekologická rizika. Pt kovy, zejména rozpustné sloučeniny Pt, jsou dobře známé z pracovního prostředí jako látky se schopností vyvolat přecitlivělost organismu. Také byly prokázány ekotoxické účinky Pt kovů. Existují též sloučeniny Pt kovů vykazující karcinogenní, mutagenní a teratogenní účinky. Znalost šíření Pt kovů v ŽP a znalost jejich možné degradace a sorpce může vést ke zlepšení preventivních opatření a k ochraně životního i pracovního prostředí. Rizika pro pracovníky nakládající s cytostatiky vznikají z dlouhodobé expozice nízkým dávkám v důsledku stopové kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady. S délkou profesní expozice roste i riziko některého z účinků cytostatik. Protože chybějí podklady pro kvantitativní stanovení přípustné meze expozice, kterou by bylo možné považovat za přijatelnou, je třeba učinit praktická preventivní opatření k minimalizaci expozice rezidui cytostatik zdravotnického personálu onkologických oddělení. Je proto důležité, aby dále pokračovaly vědecké projekty zaměřené na výzkum



a monitoring ekologických a zdravotních rizik Pt kovů, respektive cytostatik Pt řady v pracovním a životním prostředí (WHO 1991; Ravidra et al. 2004; Liu et al. 2008; Wiseman et Zereini 2009; Pawlak et al. 2014).

Výsledky disertační práce jsou součástí výzkumného úkolu Ministerstva průmyslu a obchodu s č. FR-TI1/494 s názvem Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace.

Záměrem disertační práce je shrnout dosavadní poznatky o kontaminaci pracovního a životního prostředí cytostatiky Pt řady, které patří mezi sloučeniny Pt kovů s možnými nežádoucími a škodlivými účinky na zdraví a ŽP vzhledem ke svým charakteristickým vlastnostem (potenciál senzibilizace, cytotoxické účinky, karcinogenita apod.), provést pilotní studii zaměřenou na odběr a analýzu vzorků pracovního prostředí a vybraných složek ŽP a dále zhodnotit stupeň kontaminace pracovního a životního cytostatiky Pt řady, která jsou ve zdravotnických zařízení (dále ZZ) podávána onkologickým pacientům.

## 2 Cíle disertační práce

Hlavním cílem disertační práce bylo identifikovat a zhodnotit ekologická a zdravotní rizika v důsledku kontaminace pracovního prostředí ZZ a vybraných složek ŽP cytostatiky Pt řady. Zhodnocení rizik bylo provedeno na základě shrnutí dosavadních poznatků o kontaminaci pracovního a životního prostředí cytostatiky Pt řady a provedení pilotní studie zaměřené na odběr a analýzy vzorků pracovního prostředí a vybraných složek ŽP.

Pro naplnění hlavního cíle disertační práce byly stanoveny 2 dílčí cíle:

Cíl 1: Posoudit míru kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady a zhodnotit, zda bezpečná praxe nakládání s cytostatiky vede k signifikantnímu snížení kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady a následně ke snížení expozice zdravotního personálu cytostatiky (Kapitola 5.1).

V rámci dosažení cíle 1 bylo nezbytné provést:

1. Zjištění stupně kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady.
2. Porovnání způsobů manipulace s cytostatiky a jejich vliv na stupeň kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady.
3. Zhodnocení zdravotních rizik expozice cytostatikům Pt řady na zdravotnický personál ZZ.

Cíl 2: Posoudit míru kontaminace vybraných složek ŽP Pt a zhodnotit, zda je aplikace cytostatik ve ZZ významným zdrojem kontaminace ŽP rezidui cytostatik Pt řady (Kapitola 5.2).

V rámci dosažení cíle 2 bylo nezbytné provést:

1. Zjištění stupně kontaminace jednotlivých složek ŽP cytostatiky Pt řady.
2. Porovnání vlivu aplikace cytostatik na stupeň zatížení ŽP rezidui cytostatik platinové řady.
3. Zhodnocení environmentálního rizika aplikace cytostatik Pt řady.

### 3 Literární rešerše

#### 3.1 Platinové kovy

Skupina Pt kovů zahrnuje lehké Pt kovy – palladium (Pd), rhodium (Rh), ruthenium (Ru) a těžké Pt kovy – iridium (Ir), osmium (Os) a platinu (Pt). Pt kovy patří k nejvzácnějším a značně rozptýleným prvkům (Alt et al. 1993; Banýr 2002; Toužín 2008, Silwana et al. 2016). V přírodě se vyskytují téměř vždy společně, a to v podstatě v ryzím stavu. Průměrná koncentrace Pt kovů v litosféře je odhadována zhruba na 0,001 mg.kg<sup>-1</sup> Ir; 0,005 mg.kg<sup>-1</sup> Os; 0,015 mg.kg<sup>-1</sup> Pd; 0,001–0,005 mg.kg<sup>-1</sup> Pt; 0,0001 mg.kg<sup>-1</sup> Rh a 0,0001 mg.kg<sup>-1</sup> Ru (Ravindra et al. 2004, Birke et al. 2017). Vyšší výskyty se již považují za anomálie. Pt kovy mají jedinečné fyzikální a chemické vlastnosti, díky kterým mají široké spektrum využití. Mezi důležité vlastnosti patří odolnost vůči kyselinám, obtížná tavitelnost, velká tvrdost a hustota, velmi dobré katalytické vlastnosti, vysoká teplota tání a schopnost pohlcovat plynný vodík. Pt kovy mají také sklon k tvorbě komplexních sloučenin (Banýr 2002; Greenwood et Earnshaw 1997; Bobrowska et al. 2013).

Význam Pt kovů značně vzrostl díky automobilovým katalyzátorům využívajícím Pt, Pd a Rh při čištění výfukových plynů za účelem snížení produkce plynných škodlivin. První automobily vybavené katalyzátory se na silnicích objevily v USA a Japonsku v roce 1975. V dnešní době je po celém světě více než polovina ze všech 500 milionů automobilů vybavena katalyzátorem a zároveň více než 90 % nových automobilů prodávaných po celém světě, má v základním vybavení katalyzátory s obsahem Pt kovů (Moldovan et al. 1999, Sen et Peucker-Ehrenbrink 2012; Klee et Graedel 2004; Kabata-Pendias et Szteke 2015; Zereini et Wiseman 2015). Použití Pt kovů (zejména Pt) nabývá na důležitosti také vzhledem ke zvyšujícímu se objemu použití cytostatik Pt řady. Každoročně narůstá počet onkologických pacientů a vzhledem ke skutečnosti, že jednou z nejdůležitějších způsobů léčby je chemoterapie, vzrůstá i počet aplikací cytostatik Pt řady (Kümmerer et al. 1999; Zereini et al 2012; Johnson et al. 2013; Pawlak et al. 2014). Nejvýznamnější a v ČR nejpoužívanější skupinu cytostatik tvoří cytostatika Pt řady – především cisplatina (Holý 2004; Lullmann et al. 2004; Desoize et Madoulet 2002).

Z hlediska objemu použití a zaměření práce je nejvýznamnějším Pt kovem samotná Pt. Nachází se ryzí, rozptýlena v aluviálních rýžovištích nebo vázaná v podobě arsenidů a sulfidů v rudách obsahujících vedle niklu (Ni) také měď (Cu) a železo (Fe). Pt se v přírodních zdrojích často vyskytuje v elementární formě a její výskyt má často difúzní charakter. Je to šedobílý lesklý kov, nepříliš tvrdý, vyznačující se dobrou kujností a tažností, a proto se snadno zpracovává. Má schopnost absorbovat značná množství vodíku a kyslíku. Pt také absorbuje malá množství helia (He). Nepůsobí na ni silné kyseliny, kromě lučavky královské. V atmosférických podmínkách je Pt inertní, její reaktivita se projevuje při styku s půdními komponenty, především huminovými kyselinami, a ve vodách s vysokým obsahem chloridů. Podle řady výzkumů je biologicky přístupná pro živočišné i rostlinné organizmy. Pt nachází uplatnění především při výrobě automobilových katalyzátorů. Dále se používá k výrobě kyseliny dusičné a k reformování ropy. Kromě toho je Pt používána také např. v chemickém a sklářském průmyslu a v dnešní době samozřejmě při výrobě cytostatik (Greenwood et Earnshaw 1997; Lindell 1997; Kabata-Pendias et Szteke 2015; Zereini et Wiseman 2015; Birke et al. 2017).

### **3.1.1 Zdravotní a ekologická rizika platinových kovů**

Pro stanovení zdravotních a ekologických rizik Pt kovů je velmi důležitá znalost chování těchto kovů po jejich vstupu do organismu. Biochemické vlastnosti a biologická dostupnost Pt kovů jsou dosud prozkoumané jen částečně. Velice toxické jsou oxid osmičelý ( $\text{OsO}_4$ ), oxid rutheničelý ( $\text{RuO}_4$ ) a oxid platičitý ( $\text{PtO}_2$ ), které dráždí oči a dýchací cesty. Jednou z hlavních obav týkajících se Pt kovů, vzhledem k jejich dopadu na zdraví člověka a na ŽP, je potenciál senzibilizace, který je nejvýraznější u jejich rozpustných solí. Pt soli jsou často spojovány se zvýšeným výskytem astmatu, rinokonjunktivitidy (přecitlivělosti v nose a očních spojivkách) a různých dermatitid mezi zaměstnanci chronicky vystavovanými těmito látkami. U Pt solí jsou popisovány i další zdravotní účinky, jako jsou například: DNA změny, rakovina, alergická reakce na kůži a sliznici, poškození orgánů (např. střeva, ledviny a kostní dřen) nebo poškození sluchu (Marhold 1980; Merget et Rosner 2001).

Kontakt s rozpustnými sloučeninami Pt, které obsahují reaktivní ligandy, způsobuje onemocnění, které se nazývá „platinosis“. Jde o projev dráždění, a především vzniku přecitlivělosti pokožky. Nejčastěji se projevuje vyrážkami. Může také docházet k zánětu spojivek, který vede k světloplachosti, dále se objevuje rýma, zánět nosohltanu i hlubších dýchacích cest, kašel, dechové potíže a bolesti na prsou. Vzhledem k jmenovaným projevům může jít o přímé dráždění, ale většinou jde o alergii nebo kombinaci primárních účinků s projevy přecitlivělosti (Merget et Rosner 2001; Ravindra et al. 2004).

Mezi nejsilnější alergeny patří u nás i ve světě nejvíce používané cytostatikum cisplatina. Ta bývá spojována s nevolností, astmatem, zvýšeným vypadáváním vlasů, dermatitidou, počtem spontánních potratů a dalšími vážnými zdravotními problémy (Wiseman et Zereini 2009). Cisplatina se váže na DNA a byla u ní prokázána mutagenita jak in vitro, tak in vivo (Zereini et al. 1997). Mutagenní vlastnosti byly objeveny in vitro i u dalších Pt sloučenin, zvláště komplexy s podobnou čtvercově-plochou konfigurací jako má cisplatina. Cytotoxicita je vlastnost mnoha sloučenin Pt (II) a Pt (IV) a u některých nových látek byla prokázána až 100krát větší toxicita než u cisplatinu in vitro (Lindell 1997). Zároveň jsou však komplexy Pt (např. cisplatina a karboplatina) velmi důležité a přínosné, jelikož se používají jako významná cytostatika při léčbě nádorových onemocnění (Banýr 2002; Colombo et al. 2008).

Několik sloučenin Pt bylo shledáno jako mutagenní pro bakteriální systémy. Pt byla také shledána toxickou pro vodní faunu i flóru, konkrétně pro vodní blechy (*Daphnia magna*), sladkovodního červa (*Variegatus lubriculus*), zelené řasy (*Scenedesmus subsicatus*) a mořské bakterie (*Photobacterium phosphoreum*), kvasinky (*S. cerevisiae*), drobné vodní živočichy – viřníky (*Rotifera*) a korýše (*Crustacea*) (Barefoot 1999; Ek et al. 2004; Zouneková et al. 2007; Parrella et al. 2014a). Nárůst jejich koncentrací v prostředí může ohrozit vodní ekosystémy, a rovněž člověka skrze potravní řetězec (Rauch et Morrison 1999; Zimová et al. 2012). Některé vědecké práce popisují, že Pt může způsobovat potenciaci toxicity i dalších nebezpečných látek v těle, jedná se například o selen (Se) (Wiseman et Zereini 2009).

### 3.1.2 Rezidua platinových kovů v pracovním a životním prostředí

Kontaminace pracovního a životního prostředí Pt kovy je podmíněna řadou faktorů, mezi které patří koncentrace, forma výskytu, biologická dostupnost, rozpustnost a mobilita. K významnému nárůstu koncentrací Pt kovů v ŽP dochází hlavně v lokalitách zatížených dopravou. Automobilové katalyzátory, které využívají Pt, Pd a Rh pro převádění škodlivých výfukových emisí na méně škodlivé plyny, se dnes běžně zabudovávají do vozidel po celém rozvinutém světě. Dalším zdrojem kontaminace pracovního a životního prostředí jsou cytostatika Pt řady. Onkologickým pacientům jsou aplikována cytostatika s obsahem Pt, jejichž rezidua kontaminují pracovní i životní prostředí. Zdravotnický personál je cytostatiky Pt řady většinou exponován v důsledku stopové kontaminace pracovního prostředí, zejména pokud není dodržována bezpečná a správná praxe nakládání s cytostatiky. Do ŽP se cytostatika dostávají zejména vzhledem ke skutečnosti, že až 90 % těchto léků je vylučováno močí pacientů do odpadních vod (Zimova et al. 2012). Další cestou, jak se Pt kovy dostávají do ŽP, jsou dusíkatá hnojiva obsahující Pt (WHO 1991; Ravidra et al. 2004; Bobrowska et al. 2013).

#### 3.1.2.1 Rezidua platinových kovů pocházející z dopravy

Emise z automobilových katalyzátorů jsou největším zdrojem kontaminace ŽP Pt kovy (Samet et Utell 1990; Ravidra et al. 2004). Automobilové katalyzátory jsou používány s cílem snížení emisí škodlivých plynných látek – oxidu uhelnatého (CO), oxidů dusíku (NO<sub>x</sub>) a uhlovodíků (C<sub>x</sub>H<sub>y</sub>). Dochází k transformaci zmíněných nežádoucích látek na oxid uhličitý (CO<sub>2</sub>), plynný dusík (N<sub>2</sub>) a vodní páru (H<sub>2</sub>O) (Moldavan et al. 1999; Birke et al. 2017). Automobilovým katalyzátorem je možné odstranit až 97 % uhlovodíků, 96 % oxidu uhelnatého a 90 % oxidů dusíku (Cicchella et al. 2003). V Evropě, včetně České republiky jsou katalyzátory povinnou součástí automobilů od roku 1993, v souvislosti s přijetím norem EU. V benzinových motorech se používají třístupné řízené katalyzátory, které pracují na principu oxidace. V dieselových motorech se používají oxidačně-redukční katalyzátory. Automobilové katalyzátory typicky obsahují 0,08 % Pt, 0,04 % Pd a 0,005–0,007 % Rh, což odpovídá cca 1,7–5,8 g Pt kovů na vozidlo. Pt kovy jsou z katalyzátorů uvolňovány v množství řádově ng.km<sup>-1</sup> (Artelt et al. 1999; Palacios et al. 2000; Moldovan et al. 2002). Experimentálně zjištěné hodnoty emisí Pt kovů se pohybují mezi 9–124 ng na km

jízdy. Provozní činností dochází k emisi Pt kovů do ŽP, jsou emitovány převážně ve formě jemných částic, které pocházejí z abraze a stárnutí povrchu katalyzátoru. Tyto částice se následně ukládají v prachu komunikací, na vegetaci a na dalších plochách (Colombo et al. 2008). Míra emise se liší dle stáří katalyzátoru, použitého paliva, typu motoru, stylu jízdy a stavu komunikace. Množství emisí Pt kovů roste se zvyšující se rychlostí a teplotou výfukových plynů. V závislosti na typu motoru byly pozorovány vyšší emise u motorů s vyšším výkonem. U katalyzátorů diesellových motorů jsou emise Pt až o dva řády vyšší než u benzínových motorů. S rostoucím stářím katalyzátoru (s počtem najetých kilometrů) klesá množství emisí těchto kovů. V půdách kolem silnic pak tvoří část Pt, emitované z automobilových katalyzátorů, depozit, který může být za určitých podmínek vymýván deštěm do okolních vodních toků. Celosvětové emise Pt pocházející pouze z automobilových katalyzátorů se odhadují na 0,5–1,4 tun za rok (WHO 1991; Barbante et al. 2001; Colombo et al. 2008).

Od doby zavedení automobilových katalyzátorů došlo, zejména na dopravou zatížených lokalitách, k významné distribuci a akumulaci Pt kovů v ŽP. Před uvedením automobilových katalyzátorů nebyly Pt kovy v ovzduší vůbec detekovatelné. Jejich koncentrace v půdách a silničním prachu byly srovnatelné s přirozenými obsahy v zemské kůře. V současné době koncentrace Pt, Pd a Rh v prachu, půdě a rostlinách v okolí silnic a hlavních tahů několikanásobně přesahují hodnoty přirozeného pozadí. Analýzy vzorků bioty, půd a poléťavého prachu v okolí frekventovaných komunikací ukazují, že koncentrace Pt kovů v těchto médiích mají vzrůstající tendenci, která je závislá na hustotě provozu (Ravindra et al. 2004). Navíc se koncentrace Pt od roku 1990 významně zvýšila i ve vzorcích, které jsou na místech bez zatížení dopravou – ve sněhu z Grónska a Alp. Koncentrace Pt kovů ve sněhu z 90. let 20. stol. jsou 40krát až 120krát vyšší než ve sněhu pocházejícím 7000 let zpátky. Skutečnost, že je takový nárůst pozorován daleko od obydlených oblastí ve vysokých nadmořských výškách, naznačuje rozsáhlou kontaminaci troposféry severní polokoule. Poměr Pt/Rh ve vzorcích sněhu z posledních let se navíc blíží jejich poměru v automobilových katalyzátorech, což poukazuje na automobilové katalyzátory jako důležitý zdroj kontaminace Pt kovy. Ukazuje se, že Pt kovy se stávají rozšířenými kontaminanty (Bencs et al. 2003; Dahlheimer et al. 2007; Birke et al. 2017).

### **3.1.2.2 Rezidua platinových kovů pocházející z cytostatik platinové řady**

Také cytostatika Pt řady, která se v klinické praxi používají k léčbě nádorových onemocnění, jsou nezanedbatelným zdrojem kontaminace ŽP Pt kovy. Každoročně narůstá počet onkologických pacientů a vzhledem ke skutečnosti, že jedním z nejdůležitějších způsobů léčby těchto druhů onemocnění je chemoterapie, vzrůstá i počet aplikací cytostatik. Odhaduje se zdvojnásobení globální incidence zhoubných nádorů, čítající v současnosti kolem 10 milionů nových onemocnění ročně. Celosvětově nejpoužívanější a v ČR také nejvýznamnější cytostatikum je cisplatina. Patří do skupiny cytostatik Pt řady. Další cytostatika Pt řady jsou karboplatina a oxaliplatina. Existují i další cytostatika Pt řady, která jsou užívána spíše lokálně. Např. v asijských zemích jsou často používány nedaplatina, lobaplatina a heptaplatina. A dále je nutné zmínit následující cytostatika – satraplatina, lipoplatina, pikoplatina, iproplatina, tetraplatina atd., která jsou v některé z fází klinického testování (Lippard 1994; Kümmerer et Helmers 1997; Dabrowiak 2009; Marek 2010; Silwana et al. 2016).

Při aplikaci cytostatik Pt řady se 10–20 % aplikované Pt váže na bílkoviny pacientů, 50–75 % je vylučováno močí do odpadních vod. Do odpadního systému a městské kanalizace se tak běžně dostává Pt v exkrementech, neboť dosud ve většině ZZ není tato problematika speciálně řešena (Ravidra et al. 2004; Chu et DeVita 2008; Zimová et al. 2012).

### **3.1.3 Kontaminace jednotlivých složek životního prostředí platinovými kovy**

Pt kovy kontaminují složky ŽP v následujícím pořadí: ovzduší, půda, voda, sedimenty a biotop. Stopové koncentrace Pt, Pd a Rh nacházené v prostředí hrají důležitou roli v environmentální analýze a jejím vyhodnocení (Hees et al. 1998; Barefoot 1999; Soukupová et al. 2010; Pawlak et al. 2014; Birke et al. 2017).

#### **3.1.3.1 Kontaminace ovzduší platinovými kovy**

Koncentrace Pt v ovzduší se pohybují v řádu  $\text{pg}\cdot\text{m}^{-3}$  a obvykle se jedná o hladiny, které jsou o 2–3 řády nižší, než je tomu u běžných rizikových kovů. Obsahy Pt kovů v silničním prachu a prašném spadu jsou většinou až o 3 řády vyšší, než jsou jejich obsahy v ovzduší. Řada studií se proto soustřeďuje na analýzy těchto matric a výsledky analýz následně slouží jako indikátor znečištění ovzduší Pt kovy. Znalost koncentrace



Pt kovů v ovzduší je velice důležitá, protože inhalace je nejvýznamnější cestou vstupu Pt kovů do lidského organismu (Gómez et al. 2002; Šucmanová et al. 2010; Mihaljevič et al. 2004).

V roce 1975, v době před zavedením automobilových katalyzátorů, byla v USA naměřena koncentrace Pt v ovzduší na hranici detekčního limitu  $0,05 \text{ pg.m}^{-3}$ . V roce 1989 již byly koncentrace Pt v Německu u dálnice ve Frankfurtu nad Mohanem podstatně vyšší, pohybovaly se v rozsahu  $1\text{--}13 \text{ pg.m}^{-3}$  a ve venkovském prostředí byly koncentrace Pt naměřeny v rozmezí  $0,6\text{--}1,8 \text{ pg.m}^{-3}$  (WHO 1991).

V roce 1998 v Německu byly naměřeny koncentrace Pt v ovzduší v rozmezí od  $4\text{--}28 \text{ pg.m}^{-3}$ , v závislosti na hustotě automobilové dopravy. Hodnoty Pt v ovzduší podél dálnic byly v rozmezí  $51\text{--}112 \text{ pg.m}^{-3}$ , hustota provozu zde byla až 200 tisíc aut za den. V roce 2000 byly zveřejněny výsledky dlouhodobého průzkumu Pt v ovzduší za roky 1993–1994, kdy průměrné koncentrace Pt v ovzduší byly  $7,3\pm 6,5 \text{ pg.m}^{-3}$ , v 1995–1996 byly zjištěny koncentrace Pt v ovzduší v hodnotách  $21,5\pm 13,8 \text{ pg.m}^{-3}$  (Schierl 2000; Zereini et al. 2007).

Probst et al. (2001) využili neutronovou aktivační analýzu pro stanovení Pt, zlata (Au) a vápníku (Ca) ve vzorcích ovzduší v Dánsku. V rámci studie bylo analyzováno celkem dvacet vzorků polévatého prachu z frekventované části Kodaně. Odběry vzorků byly provedeny pomocí celulózových filtrů, přes které byl po dobu 24 hodin čerpán vzduch. Použité filtry s velikostí pórů  $1,2 \text{ }\mu\text{m}$  měly schopnost zachytit více než 95 % vzdušných částic o velikosti menší než  $10 \text{ }\mu\text{m}$ . Tyto filtry byly promývány 10 ml acetonu a vzorky s rezidui byly kvantitativně převedeny do polykarbonátu. Filtry byly umístěny do polyethylenových lahvíček a hermeticky uzavřeny. Byly také použity dva čisté filtry jako slepé pokusy, i tyto vzorky byly promyty acetonem. Slepé vzorky a vzorky s interním standardem (Au) byly umístěny v polyethylenových lahvích do hliníkových nádob a ozařovány po dobu 6 hodin za použití chlazení  $\text{CO}_2$  v rotačním zařízení, kde byla moderátorem těžká voda. Zařízení pracovalo s 20 % obohacením uranu  $^{235}\text{U}$  na 10 MW (neutronový tok cca  $4\times 10^{17}$  neutronů  $\text{s}^{-1}.\text{m}^{-2}$ ). Stanovení Pt ve vzorcích vzduchu bylo provedeno pomocí dceřiného izotopu  $^{199}\text{Au}$ . Stanovení je možné i v přítomnosti spektrálních interferencí skandia  $^{47}\text{Sc}$  dceřiného izotopu  $^{47}\text{Ca}$ . V tomto článku se ukázalo, že lze stanovit koncentrace Pt a Ca v rozptýlených částicích ve vzduchu bez mineralizace, pomocí citlivé metody – neutronovou aktivační

analýzou. Koncentrace Pt v dánských vzorcích vzduchu byla ovlivněna především Ca a Au. Obě tyto interference byly zjištěny a výsledky Pt opraveny. Výsledkem studie bylo nalezení vysokých koncentrací Pt přítomné ve vzduchu v koncentračním rozmezí 0,25–2,74 ng.m<sup>-3</sup> a Au v rozmezí 0,10–1,96 ng.m<sup>-3</sup>. Je třeba poznamenat, že koncentrace platiny ve vzduchu nalezené v této práci jsou nejvyšší koncentrace, které byly kdy publikovány v oblasti životního prostředí.

V ČR byla první výzkumná studie provedena v letech 2004 až 2007 Centrem dopravního výzkumu Brno. Byla zaměřena na měření emisí Pt kovů z dopravy do ovzduší. Naměřené hodnoty obsahu Pt, Pd a Rh ukazují, že zejména koncentrace Pt v ovzduší měřené v polétavém prachu PM<sub>10</sub> v Brně (3,3 pg.m<sup>-3</sup>) s intenzitou dopravy 8–34 aut za hodinu, jsou takřka shodné s výsledky ve Vídni (4,3 pg.m<sup>-3</sup>). Naměřené koncentrace Pt v ovzduší v Brně byly řádově nižší (12,8 pg.m<sup>-3</sup>) než v Madridu, kde je vyšší intenzita dopravy (Adamec et al. 2008).

V roce 2008 až 2010 byl proveden v Německu rozsáhlý výzkum zaměřený na měření koncentrací Pt kovů v prachových částicích v ovzduší. Měření probíhala ve městě Frankfurt nad Mohanem a ve venkovských městech Deuselbach a Neuglobsow. Cílem výzkumu bylo porovnat koncentrace Pt kovů v prachových částicích z obou lokalit a zjistit, zda může docházet k dálkovému přenosu kontaminovaného prachu z velkých měst na venkov. Z výsledků je zřejmé, že největší koncentrace Pt kovů v ovzduší byly zjištěny ve vzorcích pocházejících z Frankfurtu. Nejvyšší koncentrace Pt kovů byly naměřeny vždy v zimních měsících, kdy jsou zhoršené rozptylové podmínky a kdy je častější výskyt smogových situací. Kromě toho bylo zjištěno, že koncentrace Pt kovů klesá s velikostí prachových částic od PM<sub>10</sub> k PM<sub>1</sub>. Zároveň poměr jednotlivých Pt kovů ve všech odebraných vzorcích klesal v řadě Pd > Pt > Rh, což se shoduje s poměrovým obsahem Pd, Pt, Rh v automobilových katalyzátorech (Zereini et al. 2007).

### **3.1.3.2 Kontaminace půdy platinovými kovy**

Koncentrace Pt kovů v silničním prachu a půdě jsou velmi nízké, uvádějí se v ng.g<sup>-1</sup>. Vzhledem k tomu, že za poslední roky se koncentrace stále zvyšují a překračují přirozené hodnoty, je důležité je nadále sledovat (Ravidra et al. 2004; Birke et al. 2017).

První práce zaměřená na analýzu vzorků půdy byla provedena v roce 1975 v USA, v době, než byly zavedeny automobilové katalyzátory. Byly zkoumány půdní vzorky v okolí dálnice v Kalifornii. Výsledky neprokázaly zvýšené koncentrace Pt, hodnoty byly pod detekčním limitem  $0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Následně v roce 1977 zveřejnila Národní akademie věd Spojených států amerických odhad pro akumulaci Pt kovů v půdě při okrajích frekventovaných silnic (5000 aut denně). Při předpokládané emisi automobilové dopravy  $1,9 \mu\text{g Pt}$  na jeden kilometr provozu byl odhadnut nárůst kontaminace Pt v půdě v průběhu deseti let na  $8 \mu\text{g Pt/kg}$  půdy (WHO 1991; Zereini et al. 2007).

Z roku 1996 pochází první zpráva zabývající se analýzou vzorků půdy a silničního prachu ve Velké Británii. V jižní oblasti Londýna byly zjištěny koncentrace Pt v půdě v rozmezí  $0,3\text{--}8 \mu\text{g.kg}^{-1}$  a v prachu  $0,42\text{--}29,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Uvedené výsledky poukazují na zvyšování koncentrací Pt v půdách. V blízkosti silnic se nacházejí až 70krát vyšší obsahy Pt oproti přirozenému výskytu (Farago et al. 1996; Birke et al. 2017).

Nejvíce výsledků analýz vzorků půdy a silničního prachu vzhledem k přítomnosti Pt kovů se uskutečnilo v Německu. V roce 1998 byly analyzovány vzorky půdy z míst v pásmu do 20 m od silnice, kde frekvence provozu byla 100–120 tisíc automobilů za den. Obsah Pt kovů kolísal v rozmezí několika set  $\text{ng.g}^{-1}$  až po hodnoty, které jsou přirozené pro zdejší prostředí ( $\leq 1 \text{ ng.g}^{-1}$ ). Průměrný obsah Pt v půdě byl  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , hodnoty Pt v silničním prachu se pohybovaly v rozmezí  $0,6\text{--}130 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Dále bylo vyčísleno, že jen v Německu bude do roku 2018 automobilovými katalyzátory emitováno do ŽP 2100 kg Pt, z nichž poměrně značná část bude emitována do atmosféry, a spolu se srážkami se na zemský povrch dostane zhruba 260 kg Pt ročně (Alt et al. 1997; Wichmann et al. 2007; Silwana et al. 2016).

Cinti et al. (2002) provedli studii zaměřenou na analýzu vzorků přírodních a městských půd kontaminovaných Pt kovy pocházejícími z automobilové dopravy v Itálii v oblasti Lazia a v hlavním městě Římě. Z výsledků vyplývá, že v roce 2001 byla 6krát vyšší koncentrace Pt v půdě, než tomu bylo v roce 1992.

Chwastowska et al. (2004) se zaměřila ve své studii na stanovení Pt a Pd pomocí atomové absorpční spektrometrie (dále ET-AAS) ve vzorcích jednotlivých složek ŽP (půda, silniční prach a suché rostlinné materiály). Vzorky byly rozloženy lučavkou královskou a separace Pt kovů byla provedena na dithiozonovém sorbentu. Na analýzu bylo použito 5 g vzorku půdy a silničního prachu, 25 g vzorku suchých rostlinných materiálů. Organická matrice vzorků byla odstraněna při 400 °C v odstupu 1 hodiny. Dále byly vzorky při pozvolném ohřevu 2 hodin rozloženy s 20 ml lučavky královské. Poté byly temperovány po dobu 12 hodin v blízkosti teploty varu směsi. Následně byl roztok zředěn 20 ml vody, filtrován a několikrát promyt horkou vodou, která byla mírně okyselena kyselinou chlorovodíkovou (dále HCl). Výsledný filtrát byl odpařen do sucha a byl rozpuštěn v 20 ml 3 mol.l<sup>-1</sup> HCl a 1 ml chloridu cínatého (SnCl<sub>2</sub>). V získaném roztoku došlo k redukci Pt z Pt<sup>4+</sup> na Pt<sup>2+</sup>. Vzorek byl ponechán 15 minut a následně byl dávkován 1 ml.min<sup>-1</sup> na kolonu naplněnou 50 mg sorbentu stabilizovaného roztokem o vhodné kyselosti. Pak byla Pt a Pd z kolony desorbovány roztokem thiomočoviny (CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) anebo koncentrované kyseliny dusičné (HNO<sub>3</sub>). Při použití thiomočoviny bylo použito 10 ml tohoto roztoku do vstupu kolony a finální roztok byl shromážděn v 10 ml odměrné baňce. V druhém případě byla kolona promyta 2 ml vody a poté 1 ml koncentrované HNO<sub>3</sub>, která se nechala odtéci na křemenný odpařovací disk. Následně byl 1 ml koncentrované HNO<sub>3</sub> přiveden do kolony a byl ponechán po dobu 30 min reagovat se sorbentem a následně nechán opět odtéci na křemenný disk. Kolona pak byla promyta 2 ml vody. Promývací roztoky byly odpařeny do sucha. Odparek byl rozpuštěn ve 2 ml 1 mol.l<sup>-1</sup> HCl. Oba roztoky připravené různými způsoby byly analyzovány za pomoci ET-AAS, každý byl analyzován s vlastním atomizačním programem. Při použití thiomočoviny bylo stanovení velice jednoduché a umožňovalo přímé stanovení Pt i Pd v eluátu. Pro tento postup byla nutná nízká rychlost ohřevu (100 s) a vysoké teploty pyrolýzy (1200 °C), což bylo nezbytné pro odstranění přebytku thiomočoviny z grafitové kyvety. Zmíněný způsob poskytoval dobré výsledky, ale není vhodný pro trvalé používání vzhledem k relativně nízkým signálům, velkému podílu eluátu a vývoji korozivních plynů. Použitím koncentrované HNO<sub>3</sub> byly všechny zmíněné pozorované nedostatky odstraněny, ale bylo možné stanovit přímo pouze Pd. Signál Pt byl v prostředí HNO<sub>3</sub> potlačen. Z tohoto důvodu byly eluáty obou prvků odpařeny a rozpuštěny v HCl. Zjištěné meze detekce (dále LOD) pro Pt byl 1 ng.g<sup>-1</sup> a LOD pro Pd byl 0,2 ng.g<sup>-1</sup>.

Návratnost byla stanovena s použitím přírodních vzorků s přidavkem známého množství obou prvků – pro Pt 98 % a Pd 95 %. Sorbent dithizon umožňuje selektivní separaci Pt a Pd ze vzorků životního prostředí. Eluce za pomoci thiomocoviny i  $\text{HNO}_3$  jsou pro dané prvky použitelné.

Řada zahraničních prací ukazuje, že problematika kontaminace půdy Pt kovy je důležitá, avšak v České republice jsou dosud ve vztahu k znečištění ŽP Pt kovy k dispozici pouze nesourodá data. Touto problematikou se zabývala Machová (2006), která v letech 1996, 2000 a 2005 prováděla odběry Pt a Pd v silničním prachu, půdě a řečištním sedimentu hlavního města Prahy. Dále byly provedeny studie na obsahy Pt, Pd a Rh v tunelovém prachu a půdě intravilánu města Brna v letech 2002–2007 (Adamec et al. 2006; 2007; 2008). V roce 2009 byly zjišťovány obsahy Pt, Pd a Rh v půdách z okolí dálnice D1 na trase Praha – Brno a zpět (Sikorová et al. 2010). V letech 2009–2011 byly provedeny další studie, které byly zaměřeny na odběr vzorků půdy v lokalitách zatížených a ovlivněných dopravou (Sikorová 2012). Ve vzorcích půdy, které byly odebrány podél dálnice D1 na trase Praha – Brno, se vyskytovaly koncentrace Pt kovů v následujících hodnotách  $11,9 \mu\text{g.kg}^{-1}$  Pt,  $186,6 \mu\text{g.kg}^{-1}$  Pd a  $3,49 \mu\text{g.kg}^{-1}$  Rh. Také byly naměřeny hodnoty Pt kovů ze vzorků půdy v lokalitách v Praze, které jsou pokračováním dálnice D1. Koncentrace Pt byla  $19,04 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , Pd  $142,41 \mu\text{g.kg}^{-1}$  a Rh  $9,16 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Koncentrace Pt kovů naměřené ve vzorcích půd z různých lokalit města Brna vykazují nižší hodnoty Pt kovů než v Praze a na dálnici D1. Tuto skutečnost lze vysvětlit vyšší intenzitou dopravy na dálnici D1 a v Praze. V půdách a v silničním prachu se vyskytují vyšší koncentrace Pt než Pd, v ovzduší a ve vodách je vyšší výskyt Pd. Na základě této skutečnosti lze předpokládat, že Pd se v prostředí vyskytuje v mobilnějších formách než Pt a může se tak dostat do větších vzdáleností od zdroje kontaminace. Koncentrace Pt kovů naměřené v ČR jsou srovnatelné s výsledky naměřenými ve světě, hodnoty Pt v Praze a v půdách podél D1 jsou podobné hodnotám naměřeným v Neapoli, u Pd jsou výsledky podobné výsledkům zjištěným v Athénách a u Rh jsou srovnatelné s hodnotami naměřenými v Číně (Riga-Karandinos et al. 2006; Adamec et al. 2008; Pan et al. 2009; Sikorová et al. 2010; Sikorová 2012).

### 3.1.3.3 Kontaminace povrchových, odpadních a ostatních vod platinovými kovy

Ravindra et al. (2004) poukazuje na zvyšující se koncentrace Pt kovů ve vodních ekosystémech a některých vodárenských sedimentech. První analýzy tímto směrem byly realizovány v 80. letech ve vodách Tichého oceánu. Koncentrace Pt kovů, které byly nalezeny, byly velice nízké – 40 pg.l<sup>-1</sup> Pd a 150 pg.l<sup>-1</sup> Pt. V roce 1986 byl již nalezen zvýšený obsah Pt a Ir v mořské vodě, v oceánských sedimentech a v řasách na pobřeží Kalifornie. Koncentrace Pt se pohybovala kolem 100 pg.l<sup>-1</sup> při hladině a v hloubkách kolem 4500 metrů dosahovala až 250 pg.l<sup>-1</sup> (Turner et al. 2006).

V roce 1993–1996 byla provedena analýza mořských sedimentů v Bostonském přístavu. Bylo zjištěno, že koncentrace Pt a Pd je 5krát vyšší v porovnání s referenčními vzorky, které byly odebrány z nekontaminovaného zálivu v Massachusetts. V roce 2000 byly znovu odebrány vzorky a bylo zjištěno, že koncentrace Pt zde vzrostla 17krát až 50krát (Hall et al. 1993; Tuit et al. 2000; Ravindra et al. 2004).

Eller et al. (1989) ve své studii poukazují na koncentrace Pd ve vodách německých řek Rýna a Schwarzbachu v rozmezí 0,4±0,1 ng.l<sup>-1</sup>, což je hodnota výrazně nižší než koncentrace Pd v dešťové vodě. Ve vodách bavorských řek se nachází méně než 0,05–0,8 ng.l<sup>-1</sup> Pt. Průměrné hodnoty Pt v německých řekách se pohybují okolo 0,5 ng.l<sup>-1</sup> Pt (Helmers et al. 1998; Ravindra et al. 2004).

S nejvyššími hodnotami Pt kovů se setkáváme v odpadních vodách a v čistírenských kalech, které mají vysokou sorpční schopnost. Do odpadních vod a následně do čistírenských kalů se Pt kovy dostávají kanalizačním systémem z domácností, z průmyslových továren, ze ZZ a částečně i prostřednictvím dešťové vody s obsahem částic prachu ze silnic a ulic. V odpadních vodách se podle předpokladu shromažďuje až 50 % Pt emitované z automobilů, přičemž 30 % čistírenských kalů končí na polích jako hnojiva a 70 % se ukládá jako odpad nebo se spaluje, což znamená pro ŽP další zdroj emisí Pt. V Německu se v roce 1994 odvedlo kanalizačním systémem 42,9 kg Pt a v roce 1996 se množství emisí Pt do odpadních vod zvýšilo na 56,4 kg. Prostřednictvím odpadních vod se následně může Pt také dostat do pitné vody, v Německu to bylo v roce 1994 12 kg, resp. v roce 1996 15,8 kg (Zereini et al. 2000).

Kümmerer et Helmers (1997) se zabývali studií zaměřenou na odpadní vody a kaly, které obsahují Pt z vyloučených cytostatik (cisplatiny a karboplatiny). Byla zjištěna koncentrace Pt v kalech ZZ a zjištěné koncentrace byly přibližně 110–176 ng.l<sup>-1</sup> Pt během dne a přibližně 38 ng.l<sup>-1</sup> Pt v noci. Koncentrace Pt vypočítané z údajů o roční spotřebě cytostatik by se měly pohybovat v rozsahu 110–210 ng.l<sup>-1</sup> Pt, což odpovídá naměřeným hodnotám.

V pěti evropských ZZ provádějících léčbu cytostatiky Pt řady byly sledovány emise Pt v odpadních vodách, které emitují Pt ze ZZ do vodního prostředí (Rakousku, Belgii, Nizozemí, Německu a Itálii). Emise Pt pocházející z léčby cytostatiky byly porovnány s hrubým odhadem emisí z aut. Průměrné denní koncentrace v odpadních vodách ZZ se pohybovaly přibližně <10–601 ng.l<sup>-1</sup> Pt (20–3580 ng.l<sup>-1</sup> ve 2hodinných smíšených vzorcích). Jak se očekávalo podle údajů o spotřebě cytostatik, denní průměrné koncentrace by se měly pohybovat v rozsahu od <10–710 ng.l<sup>-1</sup> Pt. Platina emitovaná ZZ tvoří zhruba 3,3–12,3 % (1,3–14,3 kg za rok) odhadované částky emitované auty vybavenými katalyzátory v různých evropských zemích (Kümmerer et al. 1999; Marquardt et al. 1999; Kümmerer 2001).

Pt pocházející z vylučovaných cytostatik byla monitorována po dobu 28 dnů v odpadní vodě onkologického oddělení nemocnice Vídeňské univerzity. Úrovně koncentrací Pt se pohybovaly v rozmezí od 4,7 do 145 mg.l<sup>-1</sup>. V porovnání s emisemi Pt z jiných zdrojů bylo potvrzeno, že jsou odpadní vody z nemocnic méně důležitým zdrojem Pt (Kümmerer et al. 1999; Lenz et al. 2005; Kummerer 2001).

Odráška et al. (2009; 2010; 2014) se zabýval studií zaměřenou na povrchovou kontaminaci cytostatiky. Cílem bylo zhodnotit úroveň kontaminace v nemocničních lékárnách ČR, v nejčastěji používaných lékárenských prostorách pro přípravu a uskladnění cytostatik, metodou hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (dále ICP-MS). Odběr vzorků probíhal stěrem pomocí stěrky z netkané textilie navlhčené 0,75 ml acetátového pufru jako extrakčního a desorpčního roztoku o koncentraci 0,02 mol.l<sup>-1</sup> a pH 4. Použitá stěrka byla poté podrobena extrakci v acetátovém pufru s objemem 25 ml po dobu 30 min v ultrazvukové lázni. Získaný roztok byl centrifugován (10 min při 20 tis. otáčkách za minutu) a byl kvantitativně analyzován na přítomnost cyklofosfamidu a Pt. Pro analýzu byly použity dvě metody – ICP-MS a vysokoúčinná kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní

spektrometrií (dále HPLC-MS/MS). Při stanovení Pt komplexů metodou ICP-MS byly připravené roztoky těsně před analýzou ředěny 1 % HCl v poměru 1:14 (v/v). K detekci byly následně použity izotopy  $^{194}\text{Pt}$  a  $^{195}\text{Pt}$ . LOD této metody byla 0,3 ng Pt/stěr a mez stanovitelnosti (dále LOQ) 1 ng Pt/stěr. Hodnocení parametrů u Pt bylo méně uspokojivé než u cyklofosfamidu vzhledem k použití extrakčního roztoku, který více vyhovoval použití pro cyklofosfamid. Z celkových 119 odebraných vzorků bylo 59 % pozitivních alespoň na jedno z cytostatik a 36 % pozitivních na obě cytostatika.

Lenz et al. (2007) se také zabývali osudem a účinky cytostatik Pt řady (cisplatinou, karboplatinou a oxaliplatinou), 5-fluorouracilu a antracyklinů (doxorubicin, daunorubicin a epirubicin) v nemocniční odpadní vodě. Pro zkoumání osudu vybraných látek během čištění odpadních vod byla onkologická odpadní voda zpracována v pilotním systému membránových bioreaktorů (dále MBR) a v následných pokročilých procesech čištění odpadních vod (adsorpce na aktivní uhlí a použití UV záření). Genotoxické účinky onkologických odpadních vod byly vyhodnoceny před a po čištění odpadních vod, po němž následovalo posouzení rizik. Kvůli rozdílným mechanismům (adsorpce, biodegradace) v systému MBR 5-fluorouracil a antracykliny byly odstraněny <LOD, zatímco cytostatik Pt řady bylo odstraněno 60 % (Lenz et al. 2007). Účinnost MBR bioreaktorů také potvrzuje Delgado et al. (2010).

#### **3.1.3.4 Kontaminace vegetace platinovými kovy**

Bioakumulace Pt kovů ve vegetaci je považována za velmi nízkou a klesá v pořadí Pd > Pt > Rh. Pt kovy (nejvíce Pd) jsou většinou rostlinami přijímány prostřednictvím kořenů díky vazbě Pt kovů na biologicky aktivní látky bohaté na síru. Akumulace Pt kovů probíhá zejména ve vegetativních částech rostlin a snižuje se v následujícím pořadí: kořen > stonek > listy. Větší množství Pt kovů se hromadí v povrchových pletivech podzemních částí rostlin. Značnou roli ve schopnosti a míře přijímat Pt kovy z půdy hraje druh rostlin. Výsledky analýzy rostlin – špenátu setého (*Spinacia oleracea*), řerichy seté (*Lepidium sativum*), kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*) a svazenky vratičolisté (*Phacelia tanacetifolia*) z blízkosti dálnice se vyznačují nejvyšší biologickou dostupností v případě Pd, následuje Rh a Pt. Pt kovy jsou pro rostliny špatně až středně dostupné. Dostupnost Pt kovů rostlinami ovlivňuje také



chemická forma Pt kovů. V případě Pt je nejméně biologicky dostupná kovová Pt. Biologická dostupnost se zvyšuje v případě  $PtCl_4$  a nejvyšší je pro tetraamin-dinitroplatnatý komplex  $[Pt(NH_3)_4(NO_3)_2]$ . Též vodní rostliny mají schopnost akumulovat Pt kovy. Např. studie prováděná na vodních hyacintech (*Eichhornia crassipes*) ukázaly, že obsah Pt kovů roste se zvyšující se koncentrací těchto kovů ve vodě (Farago et Parsons 1983; Schafer et al. 1998; Ravindra et al. 2004).

Zdrojem kontaminace vegetace Pt jsou nejčastěji emise Pt kovů pocházející z automobilových katalyzátorů. Helmers et al. (1998) analyzoval v roce 1995 obsah Pt kovů v trávě blízko dálnice. Koncentrace Pt kovů se pohybovaly v hodnotách 5  $\mu g$  Pt/kg a 0,6  $\mu g$  Pd/kg a byly srovnatelné s koncentracemi Pt kovů v půdě blízko dálnice – 41  $\mu g$  Pt/kg a 5  $\mu g$  Pd/kg.

Také Zereini et Alt (2000) zkoumali bioakumulaci Pt kovů ve vegetaci. Koncentrace Pt kovů v travních porostech (*Lolium Multiflorum*) v nezasazeném venkovském prostředí se pohybovala v rozmezí 0,6–1,2  $ng \cdot m^{-2} \cdot den$ . Tráva z okolí dálnice s hustotou dopravy asi 100 tisíc aut za den obsahovala hodnoty 25krát vyšší – zhruba 20  $ng \cdot m^{-2}$ .

Bylo zjištěno, že také kůra stromů může kumulovat atmosférické aerosoly a prachové částice s obsahem Pt kovů. Analýzy vzorků kůry stromů javor klen (*Acer pseudoplatanus*), buk lesní (*Fagus sylvatica*), topol osika (*Populus tremula*) a jírovec maďal (*Aesculus hippocastanum*) odebrané z okrajových oblastí měst a průmyslových zón ukázaly, že koncentrace Pt v nekontaminované stromové kůře byla nižší než 0,01  $ng \cdot g^{-1}$ , zatímco kůra pocházející ze stromů rostoucích v průmyslových oblastech se pohybovala v hodnotách až několika  $ng \cdot g^{-1}$ , což je koncentrace srovnatelná s hodnotami v travách rostoucích v okolí frekventovaných cest (Becker et al. 2000; Ravindra et al. 2004).

Niemela et al. (2004) využili ICP-MS pro stanovení Pt, Pd a Rh ve vzorcích životního prostředí. Vzorky prachu a rostlinných materiálů (mech) byly odebrány v Oulu ve Finsku podél dálnice E4. V práci byly použity certifikované referenční materiály NIST SRM 2557 (recyklovaný monolit z automobilového katalyzátoru) a BCR – 723 (silniční prach). Rostlinné vzorky byly sušeny při teplotě 36 °C a vzorky prachu při 105 °C do konstantní hmotnosti. Dále byly mineralizovány v mikrovlnném analyzátoru MDS-81 při maximální tlaku 1,4 MPa a teplotě 200 °C. K 450 – 500 mg

rostlinných vzorků nebo 50 mg referenčního materiálu SRM 2557 bylo přidáno 5 ml koncentrované  $\text{HNO}_3$  a 3 ml peroxidu vodíku (dále  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Vzorky byly v mikrovlnném analyzátoru rozkládány 5 min při 60 W a 12 min při 632 W (program „A“). V dalším kroku bylo ke směsi přidáno 0,1 ml koncentrované kyseliny flourovodíkové (dále HF) a 3,5 ml HCl. Směs byla rozkládána 15 min při 190 W, 25 min při 632 W a 40 min při 474 W (program „B“). Přebytek HF byl odstraněn za přídavku 5 ml (pro vzorky SMR 2557) a 2 ml (pro ostatní vzorky) 4 % (w/v) kyseliny borité (dále  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) rozkladem, který probíhal 15 min při 632 W a 5 min při 221 W (program „C“). Mineralizát byl následně zředěn deionizovanou vodou na objem 100 ml. Vzorky silničního prachu o navážce 100 – 500 mg a referenční materiál BCR – 723 byly rozkládány pouze pomocí programů „A“ a „B“ (viz výše). Po dokončení mikrovlnné mineralizace byly vzorky odpařeny do sucha a opakovaně třikrát sušeny s 2 ml koncentrované HCl. Následně byly zředěny na 25 ml  $0,25\text{mol.l}^{-1}$  HCl, přefiltrovány a analyzovány pomocí ICP-MS. Hlavní spektrální interference při stanovení izotopů  $^{105}\text{Pd}$ ,  $^{195}\text{Pt}$  a  $^{103}\text{Rh}$  byly odstraněny matematickou korekcí. Pro stanovení  $^{195}\text{Pt}$  byla nezbytná korekce signálu  $^{179}\text{Hf}^{16}\text{O}$ , stanovení  $^{103}\text{Rh}$  bylo rušeno například  $^{40}\text{Ar}^{63}\text{Cu}$ ,  $^{87}\text{Sr}^{16}\text{O}$  nebo  $^{206}\text{Pb}^{2+}$ . Spolehlivé určení  $^{105}\text{Pd}$  v prachu a rostlinných vzorcích nebylo možné z důvodu vážných interferencí. Spolehlivost postupu byla ověřena pomocí návratnosti pro vzorky obohacené přídavkem  $100\ \mu\text{g.l}^{-1}$  Pt, Pd a Rh před mikrovlnnou mineralizací. Průměrné výtěžky po měření ICP-MS byly pro Pd  $101,4 \pm 5,0\%$ , Pt  $100,9 \pm 3,9\%$  a pro Rh  $100,3 \pm 6,2\%$ . LOD bylo pro  $^{195}\text{Pt}$   $0,5\ \mu\text{g.kg}^{-1}$ ,  $^{103}\text{Rh}$   $0,3\ \mu\text{g.kg}^{-1}$  a  $^{206}\text{Pb}$   $450\ \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Výsledky stanovení Pt a Rh v referenčních materiálech byly v dobré shodě s certifikovanými hodnotami. Navržená metoda je vhodná pro stanovení nízkých koncentrací  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  Pt kovů ve vzorcích různých materiálů.

### 3.1.3.5 Platinové kovy v organismech

Vzhledem ke skutečnosti, že se Pt kovy vyskytují ve většině případů v kovové formě, byly často považovány za nereagující a zároveň v minimálním měřítku dostupné pro živé organismy. Nové studie však ukazují, že podíl Pt kovů v ŽP v rozpustné podobě je vyšší. Zároveň byla zjištěna možnost transformace Pt kovů na rozpustnější sloučeniny po jejich vstupu do ŽP. Potenciál zvýšit biodostupnost Pt kovů byl zaznamenán též u dalších komplexotvorných látek. Jde např. o kyselinu

ethyldiamin-tetraoctovou (EDTA), která spolu s huminovými látkami zvyšuje rozpustnost Pt a Pd v tucích. Popsané zjištění je velice důležité vzhledem k možné akumulaci Pt ve vodních organismech (Ravindra et al. 2004; Dahlheimer et al. 2007).

V posledních letech se některé studie zaměřily na sledování Pt kovů v buňkách některých živočichů a v bakteriích. Bylo zjištěno, že bakterie rodu *Pseudomonas* jsou schopné značné akumulace Pt a Pd. Yong et al. (2002) se zaměřili na schopnost půdní bakterie *Desulfovibrio desulfuricans* sorbovat Pt kovy z jejich vodných roztoků. Přítomnost  $Rh^{3+}$  v roztoku nemá na sorbování  $Pd^{2+}$  téměř žádný vliv, ale přítomnost  $Pt^{4+}$  v tomto roztoku snížila sorpci  $Pd^{2+}$  až o 15 %. V roztoku, ve kterém bylo Pd pouze v oxidačním stavu  $^{2+}$ , došlo k jeho sorpci v 50 %. V roztoku, který obsahoval  $Rh^{3+}$  a  $Pt^{4+}$ , bakterie sorbovala zhruba 12 % obou složek, avšak když bylo do roztoku přidáno  $Pd^{2+}$ , bakterie sorbovala pouze Pd, což vypovídá o jeho vyšší afinitě k jejímu povrchu (Yong et al. 2002; Ek et al. 2004).

Základem vodního potravinového řetězce jsou dominantní planktonické řasy, které jsou rozhodujícím faktorem pro skupinu organismů, které ve vodě žijí (Emelogu et al. 2013). Bednářová et al. studovali citlivost vodních producentů (*Pseudokirchneriella subcapitata* a *Lemna - Lemna minor*) na Pt (ve formě  $PtCl_4$ ) na sledování hustoty biomasy řasy, vegetativní šíření a morfologii hejnu kachen, které se těmito řasami živily. Inhibice růstu potvrdila nepříznivý účinek Pt (Bednářová et al. 2012). Shams et al. pozorovali při 24hodinových expozičních experimentech akumulaci Rh, Pd a Pt mořskou mikrořasou (*Chlorella stigmatophora*). Výsledky akumulace reaktivním povrchem řas byly stanoveny v řádku  $Rh > Pd \gg Pt$ . Tyto řasy jsou schopné vázat kovy v roztoku, ale záleží na formě Pt kovů (Shams et al. 2014).

Pokusy na vodních stejnonožcích sledoval Moldovan et al. (1999) – zejména na berušce vodní (*Asellus aquaticus*), kterou vystavil standardnímu roztoku rozpustných chlorokomplexů Pt kovů. Majoritní podíl těchto stejnonožců žije na říčních sedimentech. Zde jsou vystaveni Pt kovům vzhledem ke konzumaci sedimentujících částic, ve kterých jsou Pt kovy často obsaženy. Akumulace Pt kovů v těle stejnonožců je závislá na době expozice a na koncentraci Pt kovů v roztocích. Dále bylo prokázáno, že k akumulaci dochází nezávisle na tom, zda jsou v roztocích obsaženy všechny Pt kovy současně, nebo pouze jeden z nich. Míra akumulace Pt kovů se také liší v závislosti na formě jejich částic. V říčních sedimentech se Pt kovy obvykle nachází

v biologicky dostupnější formě. U Pt byla prokázána závislost míry akumulace na její chemické formě.  $Pt^{4+}$  se v organismech akumuluje ve znatelně větší míře než  $Pt^{2+}$  (Rauch et Morrison 1999; Ek et al. 2004; Rauch et al. 2005).

V roce 2002 byla provedena analýza měkkých tkání škeblí rybníčních (*Anodonta cygnea*), které žily ve vodě kontaminované silničním prachem obsahujícím částice Pt kovů. U všech škeblí došlo k absorbování Pt kovů, avšak nejvýznamnější akumulace byla zaznamenána u Pd, následovala Pt a Rh (Sures et al. 2002; Ek et al. 2004).

V roce 2001 probíhala studie zaměřená na analýzu ledvin a jater ryb, které žily ve vodě obsahující částice Pt kovů. Exponovanými rybami byly tetry čtyřpruhé (*Puntius tetrazona*) a úhoři říční (*Anguilla Anguilla*), v jejichž organismech se nahromadily Pt kovy a u nichž byla pozorována akumulace Pt kovů v následujícím pořadí Pd > Pt > Rh (Ek et al. 2004). Také Zimmermann et al. (2004) zaměřili svojí studii na akumulaci Pt kovů v tělech úhořů říčních (*Anguilla Anguilla*). Úhoři byli vystaveni vlivu vodovodní vody a dále vody s obsahem huminových látek. Ve vodách byly zároveň obsahy  $Pt^{4+}$  a  $Rh^{3+}$  při koncentraci 170 a 260  $mg.l^{-1}$ . Po 6 týdnech byly koncentrace Pt ve žluči, játrech, ledvinách a střevech úhořů v rozsahu 68–840  $ng.g^{-1}$  a koncentrace Rh v rozmezí 35–155  $ng.g^{-1}$ , zatímco u kontrolní skupiny ryb byly koncentrace Pt kovů ve sledovaných orgánech pod detekčním limitem 50  $ng.g^{-1}$  pro Pt a 5  $ng.g^{-1}$  pro Rh. Příjem Pt kovů nebyl zjištěn u svalů a krve ryb. Vzorec distribuce kovů uvnitř úhoře se lišil u Pt a Rh a byl závislý na typu vody. Z výzkumu vyplývá, že úhoři jsou vhodní jako indikátor znečištění Pt kovy ve vodních ekosystémech.

V roce 1974 byly prováděny první pokusy s podáváním Pd na potkanech. Při perorálním podání došlo k absorpci cca 0,5 % Pd, při intravenózním podání došlo k absorpci zhruba 10 % Pd. Po intravenózním podání byly následně analyzovány tkáně zvířat. Pd se v tkáních objevovalo v následujícím pořadí: ledviny > slezina > játra > nadledvinky > plíce > kosti (Moore et al. 1975). Artelt et al. (1999) zjistili, že pro potkany je Pt biologicky dostupná již ve formě drobných částic  $Pt^0$ , které jsou podobné částicím uvolňovaným automobilovými katalyzátory. Při pokusech bylo zjištěno, že více než 30 % Pt částic, které při respiraci potkanů zůstanou v nitru jejich plic, je schopno se přetransformovat do rozpustných vstřebatelných forem. Množství Pt v moči potkanů vzrůstalo v závislosti na čase a po 90 dnech do ní přestoupilo až 87 % veškeré Pt. Koncentrace Pt v krvi naopak klesala a po zmíněných 90 dnech se

v krvi potkanů nacházelo méně než 0,03 % tohoto kovu. Zbývajících 12 % Pt bylo pak nalezeno zejména v ledvinách a játrech. Pt je biologicky dostupná ve 20–30 % a je též prokázáno, že má schopnost vázat se na proteiny rostlin i živočichů (Ek et al. 2004).

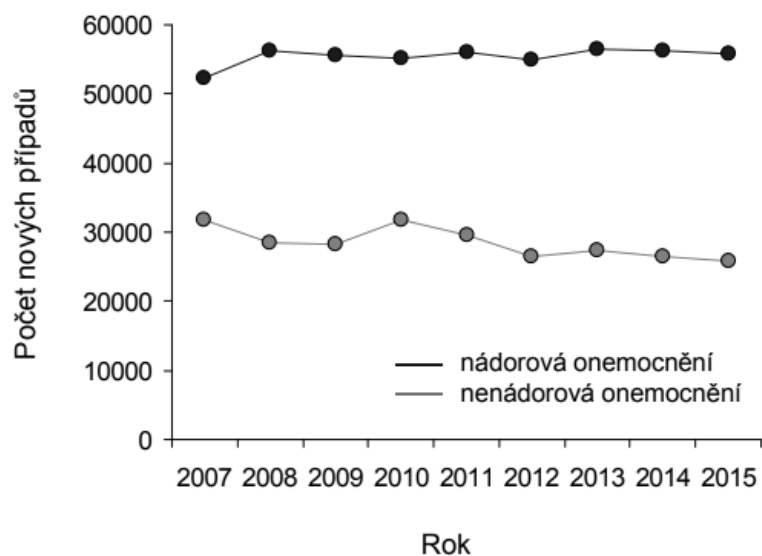
## **3.2 Cytostatika**

Cytostatika se používají k léčbě nádorových onemocnění a hemoblastóz. Zasahují nebo potlačují vývoj zhoubných buněk a novotvarů a jejich dělení, ničí nádorové buňky tím, že poškozují informace obsažené v jádře buňky, v nukleových kyselinách (Vokurka et Hugo 2004). Vzhledem k tomu, že tento efekt je nespecifický, cytostatika mohou postihovat i zdravé buňky, zejména ty, které se rychle množí – např. krvinky (Hynie 2003). Běžnými vedlejšími nežádoucími účinky aplikace cytostatik je pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček, ztráta vlasů a ochlupení, zvracení, snížení imunity, myelotoxicita, kardiotoxicita, aj. (Young et al. 1998; Vokurka et Hugo 2004; DeVita et al. 2008; Use 2014).

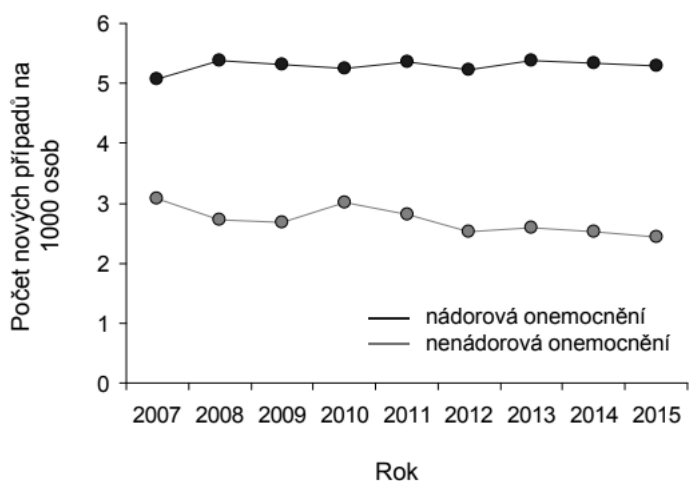
Cílem použití cytostatik je vyléčení nemoci (Hynie 2003). U některých nádorových onemocnění je vyléčení možné (např. u leukemie, lymfomů). U některých karcinomů a sarkomů je většinou možné jen zpomalit progresi maligního procesu. Během terapie se může vyvinout rezistence nádoru vůči použitému cytostatiku (Lüllmann et al. 2003). Cílem podávání cytostatik je zajistit optimální farmakoterapeutický účinek při minimální toxicitě a za současné prevence vývoje rezistence (Lenz et al. 2005; Florea et Busselberg 2011).

### **3.2.1 Vývoj nádorových onemocnění v České republice**

Podle národního zdravotnického informačního systému (dále NZIS) je počet nových hlášených ambulantních případů nádorových onemocnění v ČR průměrně 55 416 za rok, průměrný počet nových případů nenádorových onemocnění za rok je asi poloviční. V roce 2015 bylo s nádorovým onemocněním nově přijato k léčeni 55 911 pacientů a s nenádorovým 25 758 pacientů (viz graf na obrázku 1). Standardizovaná incidence se v roce 2015 pohybovala u onemocnění nádorového původu kolem 5 nových případů na 1 000 osob v populaci a u nenádorových onemocnění kolem 2,5 nových případů na 1 000 osob, což znázorňuje graf na obrázku 2 (ÚZIS 2016a).

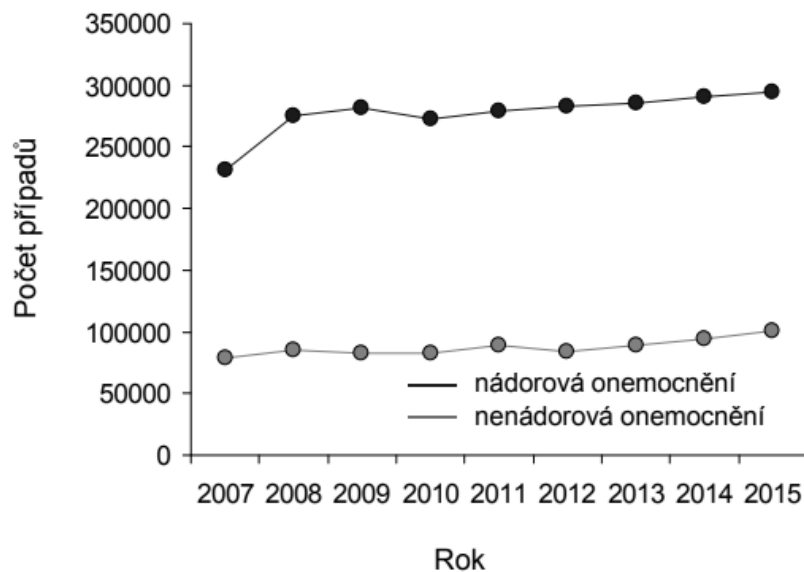


**Obrázek 1 Incidence nádorových a nenádorových onemocnění (ÚZIS 2016a)**

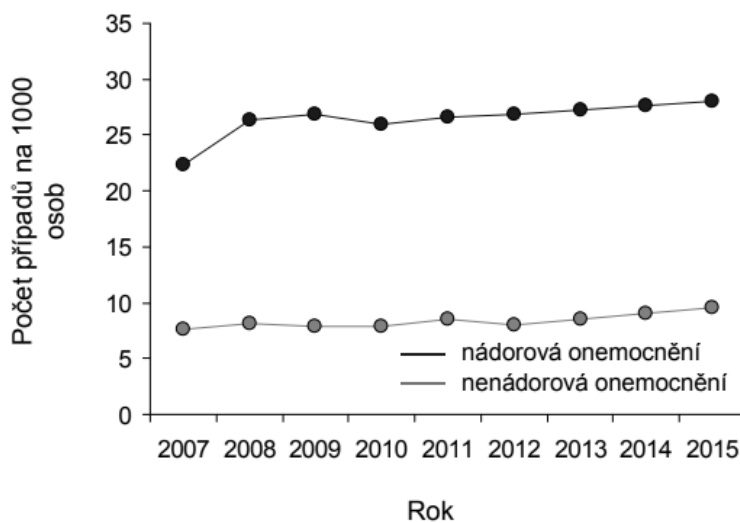


**Obrázek 2 Standardizovaná incidence nádorových a nenádorových onemocnění (ÚZIS 2016a)**

Celkový počet pacientů léčených v roce 2015 z důvodu nádorového onemocnění byl 295 069 (viz obrázek 3), tj. 28 případů na 1 000 osob, pacienti s nenádorovým onemocněním tvoří ve stejném roce asi 100 321 (9,5 na 1 000 osob) případů, jak je znázorněno na obrázku 4 (ÚZIS 2016a).



**Obrázek 3 Prevalence pacientů – nádorová a nenádorová onemocnění (ÚZIS 2016a)**



**Obrázek 4 Standardizovaná prevalence pacientů – nádorová a nenádorová onemocnění (ÚZIS 2016a)**

Vzhledem k počtu léčených pacientů s nádorovými onemocněními jsou z hlediska objemu přijatých pacientů nejvýznamnější nemocnice a fakultní nemocnice, z hlediska počtu pacientů s nenádorovými onemocněními jsou to samostatné ordinace lékařů specialistů a nemocnice.

Dle ÚZIS (2016b) je vzrůstající trend počtu hlášených případů nádorových onemocnění částečně přisuzován stárnutí populace ČR. Další podstatnou skutečností je fakt, že stoupá průměrný věk, který je rizikovým faktorem nádorových onemocnění vzhledem ke kumulativnímu vlivu rizikových faktorů. Mezi další vlivy na zvyšující se incidenci nádorových onemocnění patří zvyšující se expozice fyzikálním a chemickým karcinogenům způsobeným zejména znečištěním ŽP a také změnami životního stylu. Nádor je složený z jednoho nebo více patologických buněk s odlišným genomem, jedná se o somatické mutace. Za změnu DNA buňky jsou odpovědné vnější a vnitřní faktory. Mezi vnější je možné zařadit fyzikální a chemické karcinogeny a onkogenní viry. Mezi vnitřní faktory je možné začlenit dědičnost a sníženou funkci imunitního systému. S přibývajícím věkem se kumuluje působení mutagenních vnějších faktorů, a naopak přirozené obranné mechanismy se postupně vyčerpávají. Dalším faktorem vyššího počtu hlášených nádorových onemocnění je kvalitnější diagnostika nádorových onemocnění a celkově vyšší standard lékařské péče, díky čemuž se stále více osob dožívá vyššího věku, kdy je riziko nádorového onemocnění vyšší. Příčinou vyššího počtu hlášených zhoubných nádorů jsou v rámci zlepšené diagnostiky také programy celoplošných onkologických screeningů. Např. v České republice je mamografický screening (rakovina prsu u žen) realizován od roku 2002, cervikální screening (rakovina děložního hrdla) prováděn od roku 2008 a screening kolorektálního karcinomu (rakovina tlustého střeva a konečníku) od roku 2009 (oportunistické screeniny probíhaly již v letech předchozích).

V roce 2015 bylo v ČR dle Národního onkologického registru ČR (dále NOR) nahlášeno celkem 94 462 případů zhoubných novotvarů a novotvarů in situ (dg. C00–C97 a D00–D09 dle MKN-10), z toho 48 666 případů u mužů a 45 796 případů u žen, což je uvedeno v tabulce 1 (ÚZIS 2016b).

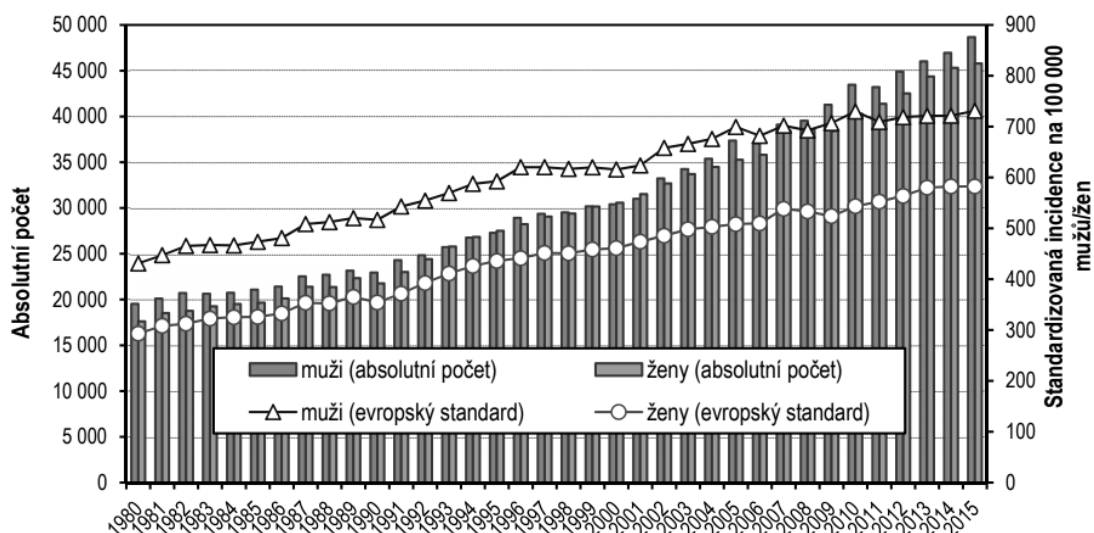


**Tabulka 1 Incidence a úmrtnost na zhoubná nádorová onemocnění u mužů a žen  
v letech 2014 a 2015 (ÚZIS 2016b)**

Incidence ZN a novotvary in situ dg. C00–C97 a D00–D09 dle MKN-10	2014			2015		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
absolutní počet	46 945	45 317	92 262	48 666	45 796	94 462
incidence na 100 000 obyv.	908,2	846,2	876,6	939,5	854,0	896,0
standardizovaná incidence na 100 000 (podle evropského standardu)	721,5	582,3	630,2	731,3	582,4	634,8
<b>Úmrtnost na ZN</b>						
dg. C00–C97 dle MKN-10	2014			2015		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
absolutní počet	14 976	12 074	27 050	14 826	12 026	26 852
úmrtnost na 100 000 obyv.	289,7	225,4	257,0	286,2	224,3	254,7
standardizovaná úmrtnost na 100 000 (podle evropského standardu)	229,3	136,0	175,0	221,7	133,1	170,0

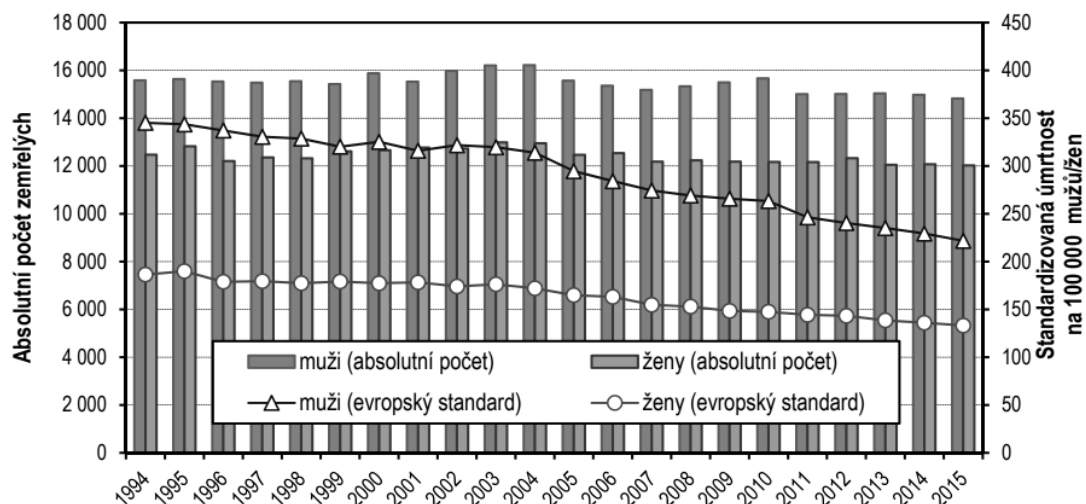
Nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním je „jiný zhoubný novotvar kůže“ (dg. C44), přičemž pod tuto diagnózu spadají histologicky především bazaliomy a spinocelulární karcinomy. V roce 2015 bylo celkem nahlášeno 27 392 těchto nádorů (mírný nárůst oproti předchozímu roku), což znamená zhruba necelou jednu třetinu všech hlášených případů zhoubných nádorových onemocnění v daném roce. Míra incidence této diagnózy je vyšší u mužů než u žen. Dalšími rizikovými faktory pro tento typ onemocnění je kromě mužského pohlaví také věk jedince, světlý fototyp, a především dlouhodobá kumulativní expozice slunečnímu záření. Díky relativně prognosticky příznivé povaze tohoto onemocnění a obvykle včasné diagnóze je úmrtnost na tento typ nádorového onemocnění velmi nízká. Pro tato svá specifika je však dg. C44 obvykle vyřazována z dalších analýz, protože zkresluje informace o onkologických onemocněních jako celku, přičemž primární prevencí proti rakovině kůže je zejména používání vhodné ochrany proti slunci a také vizuální vyšetřování kůže v rámci screeningu. Mezi další nejpočetnější diagnózy zhoubných nádorových onemocnění patřily v roce 2015 zhoubné nádory kolorekta, tj. rakovina tlustého střeva a konečníku (C18–C20), zhoubné nádory průdušnice, průdušek a plic (C33–C34), u žen zhoubné nádory prsu (C50) a u mužů nádory prostaty (C61). Tyto diagnózy tvořily v roce 2015 asi jednu třetinu nově zjištěných případů zhoubných nádorových onemocnění. Po vyloučení dg. C44 „jiný zhoubný novotvar kůže“ představovaly tyto vybrané diagnózy necelou polovinu nově zachycených případů zhoubných nádorových onemocnění ve sledovaném roce (ÚZIS 2016b).

Incidence zhoubných nádorových onemocnění v České republice v dlouhodobém pohledu roste (viz graf na obrázku 5). Pozitivní trendy stagnace nebo dokonce mírného poklesu u některých závažných diagnóz zhoubných nádorových onemocnění (rakovina plic u mužů, rakovina kolorekta) naopak vyvažuje nárůst zhoubných nádorových onemocnění prsu u žen a nárůst incidence zhoubných nádorových onemocnění kůže u obou pohlaví (ÚZIS 2016b).



**Obrázek 5 Vývoj incidence zhoubných nádorových onemocnění a novotvarů in situ u mužů a žen (1980–2015) (ÚZIS 2016a)**

Úmrtnost na zhoubné nádorové onemocnění vykazuje v absolutních číslech stagnaci. V relativních ukazatelích je vidět pokles, zejména po standardizaci k věkové struktuře obyvatelstva (viz graf na obrázku 6). Snižující se trend je stále více zřetelný od roku 2003 u obou pohlaví. Konkrétně v roce 2015 zemřelo na zhoubná nádorová onemocnění 26 852 osob. Nádorová onemocnění jsou dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR po kardiovaskulárních chorobách, a to u obou pohlaví (ÚZIS 2016b).



**Obrázek 6 Vývoj úmrtnosti na zhoubná nádorová onemocnění u mužů a žen (1994–2015) (ÚZIS 2016a)**

Snižující se trend míry úmrtnosti na nádorová onemocnění ovlivňuje navzdory zvyšující se incidenci kvalita lékařské péče, která se neustále zvyšuje a zároveň roste kvalita, organizace a možnosti protinádorové léčby (např. v roce 2005 vznikla Komplexní onkologická centra). Dopředu jde dostupnost nových diagnostických i terapeutických prostředků a včasnější diagnostika nádorových onemocnění, vyšší procento případů je diagnostikováno v prognosticky příznivějších stádiích onemocnění, což opět souvisí s výše zmíněnými screeningovými programy (ÚZIS 2016b).

### 3.2.2 Cytostatika obsahující platinu

Platina, která je úspěšně využívána jako účinné cytostatikum, se v léčebných přípravcích používaných k chemoterapii vyskytuje ve třech základních formách (Klener 2002; DeVita et al. 2008; Chu et DeVita 2008; Marek 2010; Florea and Busselberg 2011):

- Cisplatina – cis-diammindichlorplatnatý komplex
- Karboplatina – cis-diammincyklobutandikarboxylátplatnatý komplex
- Oxaliplatina – 1,2-diaminocyklohexaneoxalatoplatnatý komplex

Existují i další formy cytostatik Pt řady, které nejsou používány u nás, ale jsou s nimi léčeni pacienti v Japonsku a dalších asijských zemích. Jedná se o nedaplatinu, heptaplatinu a lobaplatinu. Jako další formy cytostatik Pt řady je možné uvést satraplatinu, lipoplatinu, pikoplatinu, iproplatinu a tetraplatinu, která jsou ve fázi testování (Johnstone et al. 2016; Silwana et al. 2016).

### **3.2.2.1 Cisplatina**

Cisplatina je základní a v klinické praxi nejčastěji používaný preparát. Jde o sloučeninu dvojmocné Pt s dvěma labilními atomy chloru (Cl) v poloze cis (Klener 2002). Jedná se o látku s alkylačním účinkem, která vytváří vazbu s dusíkem (N) purinových a pyrimidových bází v molekule DNA (Marek 2010).

Indikace jsou mnohočetné a aplikuje se dle typu nádoru, obvykle v kombinaci s jinými cytostatiky. Současné indikace cisplatinu v léčbě nádorů jsou velmi široké: zhoubné nádory varlat, vaječnicků, plic, oblasti hlavy a krku, jícnu, močového měchýře, karcinomy děložního čípku apod. (Abraham et al. 2010; Marek 2010).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem po aplikaci cisplatinu je poškození ledvinových kanálků. Cisplatinu proto není možné podat u nemocných s porušenou funkcí ledvin. Podání cisplatinu je spojeno s výrazným pocitem nevolnosti a zvracením, kterému je nutné přecházet podáváním látek snižujících stav nevolnosti a zvracení (antiemetika). Výhodou cisplatinu je menší riziko útlumu krvetvorby. Poměrně častým nežádoucím účinkem je poškození periferního nervového systému, které se projevuje pocitem brnění a mravenčení končetin (Chu et DeVita 2008).

Dávkování je vždy individuální. Cisplatina bývá většinou podávána jako součást kombinovaných režimů. Podává se nitrožilně v dávce 75–120 mg.m<sup>-2</sup> po 3–4 týdnech nebo rozděleně do 5 denních dávek po 20–40 mg.m<sup>-2</sup> po 3–4 týdnech (Marek 2010).

Cisplatina proniká do všech tělesných tkání, ve kterých může zůstat navázaná po několik měsíců, kromě centrálního nervového systému. Až 90 % cisplatinu je vyloučeno močí a dále 10 % žlučí. Stolicí je vyloučeno pouze 2 %. Kolem 10–40 % cisplatinu je vyloučeno během 24 hodin močí pacienta. Dalších 35–50 % je vyloučeno močí do 5 dní od podání. Kolem 15 % je vyloučeno v nezměněné formě (Chu et DeVita

2008; Casciato et Territo 2009). Plazmatický poločas je při rychlém podání do 20 až 30 min (DeVita et al. 2008; Chu et DeVita 2008).

Cisplatina se také vyznačuje akutní a chronickou toxicitou, jejíž účinky jsou nejvíce patrné na vodních organizmech při koncentracích řádově  $\mu\text{g.l}^{-1}$ , a následně souvisí s inhibicí reprodukce (Parella et al. 2014a). Potvrzeny byly také významné genotoxické účinky cisplatiny pomocí *Escherichia coli* SOS-chromotestu (s metabolickou aktivací a bez ní) a testu GreenScreen s použitím kvasinek *S. cerevisiae* (Zounková et al. 2007).

### **3.2.2.2 Karboplatina**

Karboplatina patří k cytostatikům Pt řady druhé generace. Vznikla dalším vývojem cisplatiny (Lüllmann et al. 2003). Její mechanismus účinku je velmi podobný jako u cisplatiny, rozdíl je v nežádoucích účincích (Casciato et Territo 2009). Její syntéza byla motivována snížením rizika poškození funkce ledvin (nefrotoxicita). Riziko tohoto nežádoucího účinku je u karboplatiny výrazně nižší a při podávání není nutné zvýšené nitrožilní zavodnění (hyperhydratace). Ve srovnání s cisplatinou má ale vyšší riziko útlumu krvetvorby (Marek 2010). V klinické praxi se podává u obdobných indikací jako cisplatina. U zhoubných nádorů plic se upřednostňuje cisplatina (Marek 2010). Podává se nitrožilně v dávce  $300\text{--}400 \text{ mg.m}^{-2}$  v 15–60 minutové infuzi po 4 týdnech.

Karboplatina je ze 70 % vyloučena močí v nezměněné formě a ve formě metabolitů. Až 60–70 % je vyloučeno močí během 24 hodin (Chu et DeVita 2008; Casciato et Territo 2009). DeVita et al. (2008) zároveň uvádějí, že až 90 % podaného léku je vyloučeno močí během 24 hodin. Podle Casciato et Territo (2009) je plazmatický poločas 2–3 hodiny. Chu a DeVita (2008) uvádí 2–6 hodin.

### **3.2.2.3 Oxaliplatina**

Cytostatikum třetí generace je oxaliplatina, kde je atom Pt vázán v komplexu s 1,2 diaminocyklohexanem a s oxalátovou skupinou. Působí obdobným mechanismem jako cisplatina (Casciato et Territo 2009).

V klinické praxi se oxaliplatina využívá pro léčbu zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku. Používá se jak při léčbě metastazujícího onemocnění, tak v adjuvantním podání, po chirurgickém výkonu (Marek 2010). Dalším léčebným využitím je její aplikace u pokročilých zhoubných nádorů žaludku a slinivky břišní (Casciato et Territo 2009).

Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, zvracení a průjem (Lüllmann et al. 2003). Má omezenou nefrotoxicitu obdobně jako karboplatina, nevyžaduje proto hydratační režim. Při podávání oxaliplatiny je častým nežádoucím účinkem poškození periferního nervového systému, projevuje se pocity brnění a mravenčení končetin (Marek 2010).

Používá se většinou v kombinaci s jinými cytostatiky, podává se nitrožilně buď v dávce 85 mg.m<sup>-2</sup> po dobu 2 hodin každé 2 týdny nebo v dávce 130 mg.m<sup>-2</sup> každé 3 týdny (Chu et DeVita 2008).

Po aplikaci dochází ke konverzi oxaliplatiny na aktivní metabolity. Bylo identifikováno více než dvacet různých metabolitů v moči. Oxaliplatina je vylučována z více než 50 % močí a pouze 2 % jsou vyloučena stolicí (Chu et DeVita 2008). U oxaliplatiny je farmakokinetika méně prostudována než u cisplatiny a karboplatiny (DeVita et al. 2008).

#### **3.2.2.4 Satraplatina**

Jediným derivátem platiny, který je možno podávat perorálně je satraplatina. Předpokládané použití v léčbě zhoubných nádorů prostaty bylo zatím pozastaveno pro nepřesvědčivé výsledky klinických zkoušek. Má obdobné nežádoucí účinky jako cisplatina a karboplatina (Chu et DeVita 2008).

#### **3.2.3 Nebezpečné vlastnosti cytostatik**

Většina cytostatik nepůsobí selektivně na nádorové buňky, ale zasáhne též buňky zdravé. Cytostatika mohou mít kromě cytotoxických, mutageních a karcinogenních účinků i řadu dalších negativních účinků (Ravindra et al. 2004; Lenz et al. 2007; Parrella et al. 2014a; Parrella et al. 2014b). Cytostatika se vyznačují svojí cytotoxicitou, která je prokázána také ve vodních ekosystémech, kromě toho se u cytostatik projevuje akutní a chronická toxicita (Parrella et al. 2014a; Parrella et al. 2014b; Brezovšek et al. 2014). Mutagení účinky se mohou týkat buněk pohlavních

nebo buněk somatických. S mutagenním účinkem úzce souvisí účinek karcinogenní. Karcinogenní účinky nelze přisuzovat výhradně jen cytogenetickým mechanismům, ale mohou se uplatnit též různé epigenetické mechanismy. Cytostatika mohou usnadnit vznik nádorového bujení též imunosupresivním zásahem do mechanismů protinádorové imunity (Petruželka et Konopásek 2003).

### 3.2.3.1 Karcinogenita

Jako prokázaný chemický karcinogen je definovaná chemická látka, která prokazatelně může s vysokou pravděpodobností vyvolat zhoubné bujení. Podle závažnosti a dostupnosti informací o karcinogenním působení na člověka dělí Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (dále IARC) chemické látky do 4 skupin – prokázané karcinogeny (1), pravděpodobné karcinogeny (2A), potenciální karcinogeny (2B), zatím nezařazené (3), nekarcinogenní (4). Cisplatina patří do skupiny 2A – je to pravděpodobný karcinogen (Rusek 2001; Villarini et al., 2010). Podle definice IARC jsou některá používaná cytostatika nebo jejich kombinace zařazeny mezi prokázané karcinogeny (skupina 1) nebo pravděpodobné karcinogeny (skupina 2A) a dalších 11 cytostatik je zařazeno mezi možné karcinogeny (skupina 2B). Karcinogenní působení cytostatik bylo spolehlivě doloženo pozorováním vzniku sekundárních malignit u pacientů s prodělanou chemoterapií určitými přípravky (Connor et McDiarmid 2006). Cytostatika, která jsou podle IARC prokázané a pravděpodobné karcinogeny, jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2 Cytostatika klasifikována IARC jako prokázané nebo pravděpodobné lidské karcinogeny (Connor et McDiarmid 2006)**

Skupina 1		Skupina 2A	
Arsentrioxid	Semustine	Azacitidin	N-ethyl- nitrosourea
Azathioprin	Tamoxifen	BCNU	Etopozid
Chlorambucil	Thiotepa	CCNU	Mechlorethamin
Chlornaphazin	Treosulfan	Chlorzotocin	N-methyl- nitrosourea
Cyklofosfamid	MOPP	Cisplatina	Prokarbazin
Myleran	ECB	Doxorubicin	Tenipozid
Melfalan			

### 3.2.3.2 Genotoxicita

Výsledkem genotoxického působení cytostatik je poškození buněčné DNA, které vede ke ztrátě její funkce, a tím k buněčné smrti nebo ke vzniku mutací, které následně umožňují patologické změny v chování buněk a vzniku nádorových onemocnění. Nejsledovanější markery genotoxického působení cytostatik jsou chromozomální aberace, přítomnost mikrojader a výměna sesterských chromatid. Genotoxické působení cytostatik u zdravotnických pracovníků, kteří provádí přípravu nebo aplikace léčiv pacientům bylo popsáno v mnoha publikacích (Nguyen et al. 1982).

Mišík et al. (2014) se zabýval genotoxickým působením nejčastějších cytostatik (5-fluorouracil, etoposid, cisplatina, karboplatina, vincristinsulfát, monohydrát cyklofosfamidu) na vyšší rostliny v mikronukleus testech s meiotickým pylem tetradových buněk poděvky (*Tradescantia*) a kořenových buněk cibule kuchyňské (*Allium cepa*). Byla sledována inhibice buněčného dělení (mitotických indexů a zpomalení růstu kořenů) u vybraných rostlinných druhů. Pořadí genotoxických potencií vyjádřených jako NOEL (nejvyšší dávka, při níž ještě není statisticky prokazatelná odpověď skupiny exponovaných jedinců na podanou dávku vzhledem ke skupině kontrolní) v  $\mu\text{M}$  bylo cisplatina (0,1)  $\geq$  etoposid (0,5) > cyklofosfamid (1,0) > karboplatina (10) > fluorouracil-5 (30) > vincristinsulfát (100) u *Tradescantia*. Podobné pořadí bylo zaznamenáno u *Allium cepa*, ale etoposid byl méně aktivní (5,0  $\mu\text{M}$ ). Čtyři sloučeniny Pt způsobily změny mitotických indexů za současných podmínek, konkrétně cisplatina (0,5), etoposid (10,0), fluorouracil-5 (10,0) a vincristinsulfát (100). Inhibice růstu kořenů se snížila v pořadí cisplatina (0,5) > etoposid (1,0)  $\geq$  vincristinsulfát (1,0) > fluorouracil-5 (5,0) > karboplatina (33,0) > monohydrát cyklofosfamidu (> 1000). Všechny sloučeniny Pt způsobily u obou indikátorových rostlin genotoxické účinky.

### 3.2.3.3 Vývojová a reprodukční toxicita

Jedním z nejvýznamnějších negativních účinků cytostatik je také ovlivnění plodnosti potenciálních rodičů a narušení vývinu jejich potomstva. Teratogenní účinky byly prokázány u celé řady cytostatik v testech se zvířaty (Cardonick et Iacobucci 2004). Nepříznivý vliv profesní expozice na reprodukci u exponovaných osob byl popsán v několika studiích. Ze závěrů těchto studií vyplývá, že profesní expozice



cytostatikům, měly za následek zvýšené riziko prodělání potratu, nižší porodní hmotnost, kongenitální abnormality u novorozenců, výskyt kongenitálních malformací v závislosti na délce expozice a neplodnost (Valanis et al. 1999).

Mišík et al. (2014) se věnoval vlivu cytostatik z nemocničních odpadních vod zaměřené na fertilitu pylů ve vyšších rostlinách. Pro studium vlivu široce používaných cytostatik (cisplatina, etoposidu a 5-fluorouracilu) na reprodukci vyšších rostlin byly provedeny pokusy s pylovým přerušením plodnosti u druhů *Trasescantia paludosa* (*Commelinaceae*), *Arabidopsis thaliana* (*Brassicaceae*), *Chelidonium majus* (*Papaveraceae*) a *Alisma plantago-aquatica* (*Alismataceae*). Všechny sloučeniny zvýšily frekvence abortních (neplodných) zrn. Nejnižší účinné dávky byly obecně v úzkém rozmezí (tj. 1 a 10 mg/kg suché půdy). Účinky jednotlivých léků byly podobné u *T. paludosa*, *A. plantago-aquatica* a *Ch. majus*, zatímco *A. thaliana* byl trvale méně citlivý. Nejvyšší míra ztráty plodnosti byla zjištěna ve většině pokusů s cisplatinou, následované 5-fluorouracilu a etoposidem (Mišík et al. 2016). Inhibice reprodukce způsobená cytostatiky byla potvrzena také na skupinách živočichů viřníci (*Rotifera*) a korýši (*Crustacea*) (Parrella et al. 2014a).

V současnosti je podle The Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – FDA) 45 cytostatik zařazeno do kategorie D (jednoznačná evidence rizika poškození plodu, ale přínos může převážit rizika u těhotných žen) a 5 cytostatik je zařazeno do kategorie X (jednoznačná evidence rizika poškození plodu, přínos nemůže převážit rizika u těhotných žen). Cisplatina, karboplatina i oxaliplatin patří do skupiny D (Connor et McDiarmid 2006), což je uvedeno v tabulce 3.

**Tabulka 3 Cytostatika klasifikovaná FDA pro těhotné ženy jako kategorie D a X (Connor et McDiarmid 2006)**

Lék	kat.	Lék	kat.	Lék	kat.
Arsenic trioxide	D	Floxuridine	D	Mitoxantrone HCL	D
Azathioprine	D	Fludarabine	D	Oxaliplatin	D
Bleomycin	D	Fluorouracil	D	Paclitaxel	D
Capecitabine	D	Gemcitabine	D	Pipobroman	D
Carboplatin	D	Hydroxyurea	D	Procarbazine	D
Carmustine	D	Ibritumomab tiuxetan	D	Tamoxilin	D

Lék	kat.	Lék	kat.	Lék	kat.
Chlorambucil	D	Idarubicin	D	Temozolomide	D
Cisplatin	D	Ifosfamide	D	Teniposide	D
Cladribine	D	Imatinib mesylate	D	Thalidomide	X
Cyclophosphamide	D	Interferon alfa-2b	X	Thioguanine	D
Cytarabine	D	Irinotecan HCL	D	Thiotepa	D
Dactinomycin	D	Leflunomide	X	Topotecan	D
Daunorubicin HCL	D	Lomustine	D	Tositumomab	X
Docetaxel	D	Mechlorethamine HCL	D	Vinblastine sulfate	D
Doxorubicin HCL	D	Melphalan	D	Vincristine sulfate	D
Epirubicin	D	Mercaptopurine	D	Vinorelbine tertrate	D
Etoposide	D	Methotrexate	X		

### 3.2.4 Pracovní expozice cytostatiky

V praxi existují tři hlavní expoziční cesty cytostatik:

- inhalační expozice – inhalace aerosolů a par cytostatik rozptýlených do ovzduší,
- dermální expozice – dermální kontakt s kontaminovaným materiálem,
- orální expozice – neúmyslné požití stopových množství cytostatik, např. v důsledku přenosu kontaminace z rukou do úst.

Mimo výše uvedené expoziční cesty se často uvádí ještě jedna další, a ta souvisí s příjmem kontaminantů otevřenými ranami způsobenými při poranění kontaminovanou injekční jehlou během přípravy cytostatik nebo při poranění během odstranění drobných havárií spojených s únikem cytostatik do prostředí (Nygren et Lundgren 1997). Kontaminace cytostatiky byla doložena na všech pracovištích začleněných do přípravy nebo aplikace cytostatik. Nanogramy až mikrogramy cytostatik na m<sup>3</sup> byly zjištěny ve vnitřním ovzduší připraven i lůžkových oddělení. Nejčtenější jsou pak zprávy o kontaminaci různého vybavení klinik. Cytostatika lze běžně nalézt na podlahách, pracovních pultech, policích, dveřích, telefonech a počítačových klávesnicích, použitých ochranných rukavicích, ložním prádle pacientů, hygienických zařízeních a také na obalech léčivých přípravků odebíraných

od výrobců (Kromhout et al. 2000; Fransman et al. 2004; Connor et al. 2005; Mason et al. 2005; Connor et McDiarmid 2006; Doležalová et al. 2009; Janssens et al. 2015).

Obdobné výsledky ve svém projektu CYTO zaměřené na profesní expozici cytostatiky na území ČR popisují také Doležalová et al. (2010) a Odráška et al. (2014). V rámci studie byla na odděleních s intenzivním používáním cytostatik vybraného ZZ sledována povrchová kontaminace cyklofosfamidu a Pt. V případě Pt se střední (mediánové) hodnoty zjištěných koncentrací na sledovaných plochách jednotlivých nemocničních oddělení pohybovaly následovně: denní stacionář 21–680 ng Pt/stěr (28 vzorků z 28 mělo vyšší hodnoty než limit detekce), lůžkové oddělení < 2,5–36 ng Pt/stěr (16 vzorků z 28 mělo vyšší hodnoty než limit detekce), sklad cytostatik < 2,5 ng Pt/stěr (2 vzorky z 10 měly vyšší hodnoty než limit detekce) a příprava cytostatik 8,2–60 ng Pt/stěr (24 vzorků z 24 mělo vyšší hodnoty než limit detekce).

Na základě informací o distribuci kontaminace pracovního prostředí cytostatiky a informací o fyzikálních vlastnostech cytostatik se v současné době považuje za nejvýznamnější expozici cytostatik dermální kontakt. Z tohoto důvodu se v rámci sledování kontaminace pracovního prostředí jeví jako nejpodstatnější metoda monitoringu analýza povrchové kontaminace (Sessink et al. 1994, Kromhout et al. 2000, Fransman et al. 2007).

The National Institute for Occupational Safety and Health (Národní institut pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci – NIOSH) stanovil nejvíce exponované pracovníky, a především popsal i expoziční cesty (Connor et al. 2005):

Farmaceutický personál – manipulace s kontaminovanými ampulemi; kontakt s pracovními povrchy, podlahami a konečnými produkty po použití léků (jehly, stříkačky, sáčky apod.); příprava aplikačních forem nebo koncentrovaných roztoků léků; vytlačování vzduchu z injekčních stříkaček s lékem; odkládání a likvidace osobních ochranných pomůcek po práci s cytostatiky apod.

Ošetřující personál – intravenózní, intramuskulární a subkutánní aplikace léků; příprava a naplnění injekce u lůžka; manipulace s tělesnými tekutinami, exkrety, povlečením a dalšími materiály; manipulace s odpadem, který je výsledkem přípravy, manipulace a aplikace cytostatik; manipulace s nepoužitými cytostatiky; odkládání a likvidace osobních ochranných pomůcek po práci s cytostatiky apod.

Lékaři a zdravotničtí pracovníci na operačních sálech – provádění speciálních výkonů (př. intraperitoneální aplikace cytostatik na operačním sále).

Pomocný personál – dekontaminace a čištění kontaminovaných ploch; transport kontejnerů s odpadem obsahujícím odpad kontaminovaný cytostatiky; odkládání a likvidace osobních ochranných pomůcek po práci apod.

Zaměstnanci v odpadovém hospodářství – přeprava kontejnerů s kontaminovaným odpadem apod.

Údržba, popřípadě další personál – opravy a manipulace s ochrannými boxy, kde se cytostatika připravují apod.

### **3.2.5 Zdravotní rizika pracovní expozice cytostatiky**

Cytostatika se řadí mezi látky s bezprahovým účinkem, u těchto látek nelze definovat bezpečnou míru expozice. Práce s cytostatiky je charakterizována jako práce v riziku s ohledem na nebezpečné vlastnosti cytostatik (genotoxicita, karcinogenita, vývojová nebo reprodukční toxicita) a vzhledem ke skutečnosti, že každý zdravotnický pracovník manipulující s cytostatiky je většinou dlouhodobě exponován nízkým dávkám v důsledku stopové kontaminace pracovního prostředí (Abeloff et al. 1995; Connor et al. 2005).

Jednu z dlouhodobých studií uveřejnil Skov et al. (1992), tato studie zahrnovala data sbíraná z let 1943–1987. Studie sledovala incidenci nádorových onemocnění u sester z onkologických oddělení. Z výsledků vyplývá, že v důsledku expozice cytostatiky se riziko některých onemocnění zvyšuje, např. u leukémie o 11 %, u Hodgkinova lymfomu o 9 % a u rakoviny lymfatických a hematopoetických tkání o 6 %. Další studií Skova et al. (1990) bylo prokázáno zvýšení výskytu leukémie u lékařů, kteří pracovali více jak 6 měsíců s cytostatiky.

Ve studiích Fransmama et al. (2004, 2007) zaměřené na dermální expozici cyklofosfamidem bylo prokázáno, že i při dodržování bezpečnostních předpisů a při používání ochranných pomůcek (ošetřovatelky používaly rukavice při práci s kontaminovanou močí i dalších ošetřovatelských činnostech a kontaminace nastala převážně na ruku, sporadicky na čele a na předloktích) je riziko dermální kontaminace, a to má následky pro reprodukční zdraví. Prodlužuje se doba potřebná

k početí, zvyšuje se riziko předčasného porodu a narozené děti mají nízkou porodní hmotnost. V analýze Fransmana et al. (2007) byla porovnáována data ze tří průřezových studií. Prokázalo se, že procento ošetřovatelek mezi léty 1997 a 2000 s pozitivním testem vzorků moči na cyklofosfamid, se snížilo, což je pravděpodobně zapříčiněno zavedením detailních směrnic a předpisů pro nakládání s cytostatiky v Nizozemí, dále pak zvýšeným používáním bezdotykových infuzních systémů a rostoucí informovaností ošetřovatelek o nebezpečí při práci s cytostatiky.

Doležalová et al. (2009) se věnovala výzkumu pracovních rizik zdravotnického personálu manipulujícího s cytostatiky se zaměřením na odpařování vybraných cytostatik a jejich pronikání ochrannými rukavicemi. Odpařování bylo monitorováno ve vzduchu v laboratorních podmínkách pomocí pasivní techniky odběru vzorků. Kromě odpařování vybraných léčiv se hodnotila permeace cisplatin, cyklofosfamidu, doxorubicinu, 5-fluorouracilu a paklitaxelu různými typy rukavic (vinyl, latex, nitril). Přestože experimenty ukázaly poměrně pomalé odpařování hodnocených cytostatik (nejvyšší tlak v paklitaxelu byl 0,024 Pa), rovnovážné koncentrace mohou dosáhnout až  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Experimenty permeace rukavic s cytostatiky ukázaly dobrou odolnost pouze u nitrilových rukavic, které byly nepropustné pro všech 5 druhů cytostatik. Při manipulaci s cytostatiky je třeba vyhnout se jiným materiálům. Přestože je dermální příjem hlavní cestou expozice, použití ochranných rukavic je nezbytné k minimalizaci potenciálních rizik.

Další studie zaměřená na expozici pracovníků cytostatiky probíhala ve dvou nemocničních lékárnách, kde byla připravována cytostatika. Byla sledována a porovnána možnost inhalační expozice. Významné koncentrace cytostatik se našly při osobních i stacionárních odběrech. U pracovníků se vyskytly nízké koncentrace cytostatik při odběrech moči. Nejvyšší koncentrace 9,6–26,3  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  se ukázala u cytostatik Pt řady (Mason et al. 2005).

Villarini et al. (2010) se ve svém výzkumu věnovali posouzení primárnímu, oxidativnímu a exciznímu DNA poškození u zdravotnického personálu, který manipuluje s cytostatiky. Cílem této studie bylo zhodnotit kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky v nemocnici ve střední Itálii a zhodnotit genotoxická rizika spojená s manipulací s těmito léky. Studijní skupina zahrnovala 52 vystavených subjektů a 52 kontrol. Kontaminace životního prostředí byla hodnocena odebráním

vzorků z různých povrchů v místnostech pro přípravu a podávání. Netkané tampony byly použity jako podložky pro náhradní hodnocení dermální expozice, 5-fluorouracil a cytarabin byly vybrány jako markery expozice cytostatikům v pracovním prostředí. Skutečná expozice cytostatikům byla hodnocena stanovením vylučování cytostatik v moči. Rozsah primárního, oxidačního a excizního poškození DNA byl měřen v leukocytech periferní krve pomocí alkalické kometové analýzy. Z hlediska genotoxických účinků primární poškození DNA významně vzrostlo u leukocytů u sester s expozicí, v porovnání s kontrolními. Expozice cytostatik má přímou souvislost s primárním poškozením DNA. Použití osobních ochranných prostředků (tj. rukavic a masky) bylo spojeno s poklesem rozsahu poškození primární DNA (Villarini et al. 2010). Obdobný výzkum provedl Yoshida et al. (2006), kde u sester exponovaných cytostatikům bylo prokázáno poškození lymfocytární DNA, které je prokazatelně indukováno cytostatiky.

Ve třech studiích Connora et al. (2005) byla hodnocena kontaminace komerčně vyráběných ampulí s cytostatiky. V první studii byla hodnocena kontaminace ampulí s cyklofosfamidem a ifosfamidem, které byly odebírány v centrální lékárně v Bethesda (Maryland) z různých dodávek po dobu několika měsíců. Kontaminace byla nalezena u obou druhů ampulí. Ampule byly kontaminovány množstvím cytostatika nad 11 mg/ampulí. Kontaminace ampule od jednoho z výrobců byla významná (1478–1705 mg/ampulí). Ve druhé studii byla sledovanými cytostatiky fluorouracil a cyklofosfamid. Kontaminace fluorouracilem byla nalezena u 4 z 54 vzorků (7 %) a cyklofosfamidem u 48 z 54 vzorků (89 %). Nízká kontaminace fluorouracilem mohla být zapříčiněna málo citlivou metodou záchytu. Třetí studie se zaměřila na kontaminaci ampulí Pt. Všechny testované ampule byly kontaminovány. Pro snížení kontaminace byla použita dekontaminační lázeň 0,5 M roztokem hydrochloridu a ultrazvuk po dobu 30 minut. Redukce kontaminace byla 90 %. Studie prokázaly kontaminaci obalů komerčně vyráběných cytostatik a bylo zjištěno, že kontaminace může být snížena dekontaminací a použitím ochranných rukávů.

Francouzská studie Lebouchera et al. (2002) sledovala použití speciálních laminárních boxů pro minimalizaci znečištění Pt. Kontaminace byla nalezena uvnitř boxu v hodnotách od 2 do 998 pg.cm<sup>-2</sup>. Vně boxu byly vzorky pod limitem detekce. Kontaminovány byly rukavice farmaceutů pracujících s cytostatiky. Kontaminace byla

zapříčiněna znečištěnými komerčně vyráběnými ampulemi, nebo chybou v pracovním postupu.

Další studie se věnovala určení znečištění pracovního prostředí cytostatiky Pt řady za použití stěrů ocelových povrchů a linolea. Pro testy byla použita metoda ICP–MS, která dovoľovala detekci od  $0,50 \text{ ng.l}^{-1}$  Pt ( $5 \text{ pg/stěr}$ ). Rozptýlená kontaminace těchto povrchů se pohybovala od 50,4 % do 81,4 %. Kontaminace byla prokázána u 88 % vzorků (Brouwers et al. 2007).

Ve studii Nygreňa et al. (1997) byla použita voltmetrická metoda detekce kontaminace Pt. Sledovala se kontaminace vzduchu v pracovním prostředí, kontaminace krve a moči ošetřujícího personálu. U exponovaného personálu byly zvýšené hladiny Pt v krvi: sestry  $3,8 \pm 4,0 \text{ ng.l}^{-1}$ , kvalifikované sestry  $2,2 \pm 41,7 \text{ ng.l}^{-1}$ . Hladiny nebyly zvýšené u farmaceutů  $0,47 \pm 0,31 \text{ ng.l}^{-1}$ . U neexponovaného subjektu byla hladina  $1,2 \pm 0,69 \text{ ng.l}^{-1}$ . Rozdíl byl i mezi personálem ve třech sledovaných nemocnicích. Nemocnice A průměr  $2,0 \pm 0,53 \text{ ng.l}^{-1}$ , nemocnice B průměr  $3,8 \pm 4,3 \text{ ng.l}^{-1}$  a nemocnice C průměr  $2,0 \pm 2,1 \text{ ng.l}^{-1}$ .

Studie Ensslina et al. (1994) sledovala zdravotnický personál z hlediska expozice cytostatikům Pt řady. Sběry moči probíhaly ve 24 hodinových intervalech, byly testovány voltmetrickou analýzou po UV fotolýze. Byla dodržována všechna opatření k minimalizaci rizik. LOD byl stanoven  $4 \text{ ng.l}^{-1}$ . Pt byla objevena v 9 z 54 vzorků moči.

U zaměstnanců byla sledována také řada akutních projevů spojená s expozicí cytostatických léčiv, např. kožní vyrážka. Symptomy akutní expozice jsou vždy spojeny s relativně vysokými dávkami. Tyto příznaky by se mohly objevit zcela výjimečně, např. při mimořádných událostech, jako jsou havárie spojené s únikem cytostatických léčiv (Valanis et al. 1999; Klener et Klener 2010).

Jedna z publikovaných studií se věnovala stanovení povrchové kontaminace cytostatiky Pt řady ve veterinárních a lidských onkologických centrech pomocí ICP–MS. Ve veterinárních a lidských onkologických centrech 46,3 % a 68,9 % vzorkovaných ploch vykazovalo kontaminaci Pt. Nejvyšší hladiny Pt byly zjištěny v místnostech pro přípravu cytostatik ( $44,6 \text{ pg.cm}^{-2}$ ) ve veterinárních centrech, zatímco v onkologických centrech ( $725 \text{ pg.cm}^{-2}$ ) byly zjištěny maximální hodnoty na

toaletách pacientů. Přenos Pt zdravotnickým personálem mimo oblasti, kde byla užívána cytostatika, byl pozorován jak ve veterinárních, tak v lidských onkologických centrech, kontaminaci Pt mohou být vystaveny i další osoby, nejen personál (Janssens et al. 2015). Pokud by byla zařízení doplněna o uzavřený aplikační systém chemoterapie, byla by expozice cytostatiky snížena (Kandel-Tschiederer et al. 2010).

Odráška et al. (2013) se ve svém výzkumu zaměřili na hodnocení účinnosti opatření zavedených za účelem ochrany zdravotnických pracovníků při léčbě s podáváním cytostatik. Opatření byla zaměřena na odstranění potenciálních zdrojů kontaminace ŽP a změnu postupu čištění. Opatření zavedená do přípravné místnosti spočívala v: (i) zavedení manuálního čištění lahví s léky před vstupem do přípravné místnosti, (ii) změna rutinního čištění prováděného na konci každého pracovního dne (tj. izolátorů jako nejvíce kontaminovaných objektů od počátku procesu čištění až po konec) a (iii) zavedení pravidelného čištění pracovního stolu každé 2 hodiny. Opatření zavedená do ambulantní kliniky spočívala v (i) nahrazení standardních infuzních setů multikanálovými soupravami pro bezpečné podávání léků, (ii) zavedení samočisticích sedadel do patientských toalet a (iii) výměna standardních infuzních stojanů s nástěnnými stojany, podporující pravidelné a řádné čištění podlahy pod ním. Pro stanovení hladiny povrchové kontaminace s cytostatiky byly cyklofosamid a Pt stanoveny ve vzorcích HPLC/MSMS a ICP-MS. V přípravné místnosti, v závislosti na místě odběru vzorků a analytu, byly mediánové koncentrace v rozmezí od 5 do 267  $\text{pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  a od 2 do 368  $\text{pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  před a po provedení opatření. Na ambulantní klinice byly mediánové koncentrace v rozmezí od 5 do 5310  $\text{pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  a od <0,2 do 574  $\text{pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  před a po provedení opatření. V závislosti na místě odběru byla mediánová kontaminace ambulantní kliniky s cyklofosamidem a Pt snížena o 5799 % a 6198 %. Bylo prokázáno, že opatření prováděná na ambulantní klinice účinně snižují kontaminaci na pracovišti (Odráška et al. 2013).

Na základě znalostí kontaminace prostředí cytostatiky lze navrhnout chybějící limity pro ochranu pracovníků při práci s těmito látkami. Tento princip byl navržen v rámci studii uveřejněné Schierlem et al. (2009), který navrhl hygienické limity kontaminace Pt a 5-floururacilem pro nemocniční lékárny v Německu. Pro závěry své práce využil výzkum, ve kterém zjišťoval kontaminaci 10 vybraných míst ve 102 nemocničních lékárnách. Dr. Schierl navrhuje odvození horního limitu koncentrace daných cytostatik



od hodnoty 75. percentilu koncentrací v rámci zjištěné studie. Koncentrace, které by překročily tuto hodnotu, by měly být podnětem pro změnu a optimalizaci manipulace s cytostatiky na daném pracovišti.

Obdobný postup pro odvození doporučených hygienických limitů kontaminace pracovního prostředí cytostatiky byl v rámci výzkumného úkolu CYTO proveden v ČR, jak popisuje Odráška et al. (2013, 2014). Data použitá pro odvození limitu byla naměřena během monitoringu ZZ, ve kterém byly realizovány 4 vzorkovací kampaně, v rámci kterých bylo analyzováno celkem 330 vzorků na obsah cyklofosfamidu a 239 vzorků na obsah Pt. Vzorky vyhodnocované v rámci zmíněné studie pocházely z celkem 20 nemocničních lékáren. Výsledné doporučené průměrné limity povrchové kontaminace pracovního prostředí cytostatiky byly dány 75. percentilem průměrné kontaminace jednotlivých pracovišť. Pro cyklofosfamid byly hodnoty limitu  $4 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  (sklad cytostatik) a  $67 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  (přípravna). V případě cytostatik Pt řady byly hodnoty limitu vypočteny na  $4 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  pro sklad cytostatik a  $11,6 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  pro přípravnu cytostatik.

### **3.2.6 Bezpečná a správná praxe manipulace s cytostatiky**

Vzhledem k rizikům pro pracovníky je nezbytné stanovit a dodržovat bezpečná pravidla pro nakládání s cytostatiky. NIOSH, The American Society of Health-System Pharmacists (Americká asociace farmaceutických odborníků – ASHP) a The Oncology Nursing Society (Onkologická společnost zdravotních sester – ONS) mají směrnice pro bezpečnou manipulaci s rizikovými léky, které jsou založeny na ověřených pracovně zdravotních principech a odborných normách. Existuje značná shoda mezi různými typy doporučení a také shoda se směrnicí The Occupational Safety and Health (Bezpečnost a ochrana zdraví při práci – OSH) z roku 1999.

Nejdůležitější doporučení pro bezpečnou manipulaci s protinádorovými a jinými nebezpečnými léky vzhledem k jednotlivým činnostem jsou dle NIOSH (Connor et McDiarmid 2006):

Příjem a skladování léků – používání vhodných osobních ochranných pomůcek; správné značení léků; přeprava a skladování ve vhodných kontejnerech apod.

Příprava a aplikace léků – používání vhodných osobních ochranných pomůcek; omezení přístupu na přípravu léků; mytí rukou dezinfekčním mýdlem před navlečením a po sejmutí rukavic; hodnocení způsobu přípravy léků a pravidel pro jejich aplikaci; používání zavřených systémů při přípravě a aplikaci léků; sestavování intravenózních setů v ochranných boxech s odtahem; nerozpojování hadiček infuzních setů; odstraňování použitého materiálu do vhodných kontejnerů; apod.

Pracovní boxy s odtahem – provádět veškerou přípravu léků ve speciálních hazard boxech; nepoužívat náhradní technická opatření; nepoužívat boxy s horizontálním laminárním prouděním; provádět údržbu podle instrukcí výrobce; pro práci v aseptických podmínkách volit box pro aseptickou práci a současně box, který je vhodný pro práci s rizikovými léky, apod.

Čištění, dekontaminace, úklid a odstraňování odpadu – používání osobních ochranných pomůcek; pravidelné rutinní čištění a úklid prostor, ploch a vybavení, používaného pro přípravu a aplikaci cytostatik; manipulace s prádlem pacientů a odpadem od pacientů jako s kontaminovanými nebezpečnými léky; oddělený sběr odpadu podle příslušných předpisů.

Kontrola úkapů, rozlitých léků – dodržovat písemně vypracované postupy pro likvidaci jednotlivých léků; soupravy na odstraňování léků připravit tam, kde může dojít k rozlití; minimalizovat inhalační expozici; použitý materiál odkládat hned do kontejneru na nebezpečný odpad.

Preventivní lékařské prohlídky – vstupní preventivní prohlídky; preventivní prohlídky jedenkrát ročně; do preventivní prohlídky zahrnout: zjištění všeobecného zdravotního stavu, úplný krevní obraz, analýzu moči, další specifická vyšetření apod.

Při bezpečné práci s cytostatiky je základním předpokladem pro minimalizaci rizik vyplývajících z expozice cytostatikům používání prostředků osobní ochrany. Stěžejní jsou v tomto ohledu ochranné rukavice, ochranné obleky a izolátor pro přípravu cytostatik. Jednorázové ochranné rukavice jsou při práci s cytostatiky nejčastěji používané ochranné prostředky. Základními faktory ovlivňujícími odolnost rukavic vůči průniku cytostatik je typ materiálu, ze kterého jsou vyrobeny (nejvyšší odolnost byla pozorována u nitrilu a neoprenu, nižší odolnost poskytuje latex a nejnižší a pro manipulaci s cytostatiky nevyhovující odolnost má vinyl), a dále dalším důležitým

faktorem je síla ochranné vrstvy (pro manipulaci s cytostatiky jsou určeny speciální chemoprotektivní zesílené rukavice). Další důležitou ochrannou pomůckou je pracovní oděv, na který nejsou přímo kladeny legislativní podmínky stran speciálních nároků. Výjimkou je pouze oděv pracovníků pohybujících se v čistých prostorách aseptické přípravy cytostatik. Tyto obleky jsou primárně určené pro udržení čistoty a nízké prašnosti prostředí uvnitř přípravny. Aby oblek sloužil k ochraně zdravotního personálu, měl by být certifikován dle evropské směrnice 89/686/EEC a zařazen do kategorie III. Měl by být odolný proti propouštění kapalin, tzn. ochranný oděv typu 3 dle normy ČSN EN 14605 (832721), ideálně přímo proti propustnosti cytostatikům, a měl by v maximálním možném měřítku krýt tělo pracovníka – vhodné jsou kombinézy s límcem okolo krku a kapucí doplněné botami s návleky, samozřejmě je obecně doporučeno používání oblečení s dlouhými nohavicemi a rukávy. Čištění a praní obleků pracovníků, kteří manipulují s cytostatiky, by mělo být prováděno po každém jednotlivém použití (Odráška et Doležalová 2010).

Dalším podstatným ochranným faktorem je používání izolátoru, jehož používání na přípravu cytostatik je v ČR vázáno legislativou vzhledem k definovaným požadavkům na čistotu prostředí. Používání těchto zařízení účinně eliminuje možnost úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí přípravny. Z hlediska prevence kontaminace vnitřního ovzduší přípravny parami cytostatik je nutné zajistit odtah vzduchu vypouštěného z izolátoru vzduchotechnickým systémem mimo budovu a technicky zajistit eliminaci recirkulace kontaminovaného vzduchu zpět do budovy (Doležalová et al. 2010).

Zároveň je nutné dbát na dostatečnou dekontaminaci exponovaných prostor pracoviště s expozicí cytostatikům. Způsoby dekontaminace cytostatik jsou často diskutovanou oblastí hygieny práce s těmito léčivy. Základním způsobem odstranění povrchové kontaminace pracoviště je její mechanické odstranění z exponovaných povrchů pomocí vymytí a vytření daného povrchu za využití vhodného čisticího prostředku (Odráška et al. 2013).

Dle NIOSH by měl mít čisticí prostředek kromě schopnosti mechanicky odstraňovat dané kontaminanty také mít schopnost jejich chemické deaktivace cytostatik (NIOSH, 2004). Agentura IARC navrhuje pro dekontaminaci používat oxidační metodu a přípravky založené na oxidačních činidlech (IARC, 1985). Některé studie zaměřené

na hodnocení efektivity těchto činidel ukázaly, že například běžně užívaný roztok chlornanu sodného (NaClO) 5,25 % může některá cytostatika účinně rozkládat, resp. oxidovat (Castegnaro et al. 1997; Hansel et al. 1997).

Základní doporučení pro správnou sanitaci pracovního prostředí jsou následující: pravidelný úklid pracoviště vytíráním s využitím přípravků obsahujících detergent; uvolnit a zpřístupnit pracovní plochy pravidelnému úklidu (poličky a stojany); vybavit pracovní plochy vlhčenými jednorázovými utěrkami pro rychlou a snadnou dekontaminaci plochy během práce (Odráška et Doležalová 2010).

Doporučení pro likvidaci havárií jsou následující: mechanické vymývání pomocí vody a detergentu (alespoň 3x) a doplnění mechanické dekontaminace chemickou dekontaminací pomocí oxidačních činidel (Odráška et Doležalová 2010).

### **3.2.7 Legislativní rámec manipulace s cytostatiky**

Nakládání s cytostatiky, zejména pak systém přípravy a aplikace cytostatik, vychází z platné legislativy.

Cytostatika se dle nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci, řadí mezi karcinogeny. Zaměstnavatel je povinen ve svém zařízení implementovat do provozního řádu opatření k ochraně zdraví zaměstnanců při práci s karcinogeny. Tato opatření zahrnují vybavení pracoviště a vypracování vhodných pracovních postupů zajišťujících snížení expozice na co nejnižší technicky dosažitelnou úroveň, minimalizaci počtu exponovaných zaměstnanců a vyloučení úniku karcinogenů a mutagenů. Zaměstnavatel také musí zaměstnancům poskytovat osobní ochranné pracovní prostředky, musí vypracovat havarijní plány pro případ mimořádné události spojené s nadměrnou expozicí, monitorovat zdravotní stav zaměstnanců a zajistit bezpečné skladování a zacházení s těmito látkami. Dále toto nařízení ukládá zaměstnavateli povinnost hodnotit typ, výši a trvání zdravotního rizika, zabezpečit vhodné analytické postupy pro měření kontaminace v pracovním ovzduší, zejména pro včasnou detekci nadměrné expozice v důsledku mimořádné události. Vyhodnocení rizikové zátěže musí být prováděno pravidelně (nejméně ročně). Pro přípravu cytostatik musí být zřízeno kontrolované pásmo, pod kterým se rozumí ucelená a jednoznačně určená část pracoviště, oddělená od ostatního prostoru, viditelně označená a zajištěná tak, aby do ní nemohly vstupovat nepovolané osoby.

Dále je také v nařízení uvedeno, že vzhledem k tomu, že pracovníci jsou při přípravě cytostatik nuceni používat nepřetržitě ochranné pomůcky omezující pohyb a dýchání (pracovní kombinéza a ústní rouška), musí být zaměstnanci nejpozději po 2 hodinách práce umožněna bezpečnostní přestávka v trvání nejméně 15 min (nařízení vlády č. 361/2007 Sb.).

Důležitým právním předpisem je vyhláška č. 432/2003 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli. V rámci kategorizace prací se práce s cytostatiky (karcinogeny) zařazuje do kategorie 2 a vyšší (vyhláška 432/2003 Sb.).

Při manipulaci s cytostatiky ve smyslu přípravy cytostatik je nutné postupovat dle zákona č. 378/2007 Sb. o léčivu, podle kterého je lékárna oprávněna k přípravě léčiv v rozsahu a za podmínek stanovených vyhláškou č. 84/2008 Sb., kterou se stanoví správná lékárenská praxe. Dle této vyhlášky musí být individuální příprava sterilních léčivých přípravků skupiny cytostatik prováděna v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty vzduchu A a odtahem mimo prostor, které jsou umístěny v prostoru třídy čistoty vzduchu C a jsou vyhrazeny pro tento účel. Podtlakové bezpečnostní boxy pro přípravu cytostatik podléhají pravidelnému ročnímu kvalifikačnímu měření (vyhláška č. 84/2008 Sb.).

Dalším podstatným krokem v ochraně pracovníků při práci s nebezpečnými látkami bylo vydání zákona č. 309/2006 Sb., kterým se upravují další požadavky bezpečnosti a ochrany zdraví při práci v pracovněprávních vztazích, a o zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při činnosti nebo poskytování služeb mimo pracovněprávní vztahy, který zapracoval příslušné předpisy Evropského společenství týkající se rizikových faktorů pracovních podmínek a kontrolovaného pásma. Nově jsou v něm uvedeny náležitosti vedení dokumentace spojené s kontrolovaným pásmem (Zákon č. 309/2006 Sb.).

### 3.2.8 Nakládání s odpady z cytostatických přípravků

Obecně nakládání s odpady upravuje zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech. Nakládání s odpady ze zdravotnictví může být příčinou vzniku poranění anebo onemocnění. Riziko plyne z možných nebezpečných vlastností odpadu. Zdravotnické odpady obsahují infekční agens, ostré předměty, toxické chemické látky, genotoxické látky, nepoužitelná léčiva, radioaktivní látky. Odpad může ohrozit všechny, kdo se s ním dostanou do kontaktu – od pacientů, zdravotnického personálu, pomocného personálu, až po personál, který se zabývá shromažďováním, přepravou a odstraněním odpadu. Tento odpad může ohrozit zdraví lidí i ŽP. Riziko není možné posuzovat obecně, ale vždy je nutné vycházet ze specifických podmínek konkrétního ZZ. Nejvyšší riziko souvisí s nakládáním s infekčními a toxickými odpady a dále s ostrými předměty. Předpokladem pro minimalizaci zdravotních a ekologických rizik v celém cyklu nakládání s odpady je řízený způsob nakládání v jednotlivých krocích, od třídění odpadu v místě jeho vzniku až po jejich bezpečné odstranění. Rizika spojená s odpady ze zdravotnictví se snižují přijetím kompletního a bezpečného systému třídění, sběru, transportu, shromažďování a odstranění odpadu. Podle katalogu odpadů jsou zařazeny pod katalogové číslo 18 01 08\* Nepoužitelná cytostatika. Odpady z cytostatik jsou odpady, které vznikají při používání, výrobě a přípravě cytostatik a při léčbě pacientů. Potenciální riziko pro osoby, které zacházejí s odpady z cytostatik, vzniká především z mutagenních, karcinogenních a teratogenních vlastností těchto přípravků (Zimová et al. 2016).

Systém nakládání s cytostatickým odpadem musí splňovat obecné požadavky na nakládání s nebezpečným odpadem a odpadem ze zdravotnických zařízení (Zimová et al. 2016):

1. Shromažďovací nádoba musí být označena datem a hodinou vzniku odpadu, katalogovým číslem a konkrétním názvem odpadu, jménem a příjmením zodpovědné osoby a grafickými symboly nebezpečných vlastností odpadu.
2. Místa pro nakládání s nebezpečným odpadem musí být vybavena identifikačním listem nebezpečného odpadu.

3. Skladovací místa musí být zabezpečena před nežádoucím znehodnocením, odcizením nebo únikem nebezpečného odpadu (skladovat mimo dosah nepovolaných osob a chránit před nepřízní počasí).

4. Maximální doba mezi shromážděním odpadu a konečným odstraněním odpadu je maximálně 3 dny. V případě delších intervalů odvozu ke konečnému odstranění musí být odpad ze ZZ skladován při nízkých teplotách ve skladu k tomuto účelu zřízeném.

5. Zdravotnický odpad je nutné odstraňovat spalováním.

Riziko, které představují cytostatika, je v prvé řadě významné pro ty, kdo s nimi přicházejí do styku v průběhu jejich použití nebo po něm. ZZ musí dbát na to, aby okruh osob, které s těmito látkami přicházejí do styku, byl co nejmenší. K zacházení s těmito přípravky a k nakládání s odpady na onkologických odděleních musí být zdravotnickým zařízením vydány k tomuto účelu specifické pokyny zakotvené v provozním řádu. Odpady obvykle vznikají v centrálních lokalitách, jako jsou lékárny a laboratoře. Na těchto odděleních často dochází k přípravě přímo použitelných cytostatických roztoků. Cytostatické odpady se přechodně uskladňují pod kontrolou a pod uzamčením. Ochranná opatření, která jsou nutná v průběhu používání cytostatik, je nutné dodržovat i mimo příslušná zařízení vzhledem k tomu, že mohou mít negativní vliv na ŽP. Je nutno přísně kontrolovat zacházení s těmito odpady, shromažďovat je v zakrytých a neprodyšných kontejnerech a odstraňovat ve spalovně nebezpečných odpadů (Doležalová et al. 2010).

## **4 Metodika disertační práce**

Prvním krokem disertační práce bylo zpracování odborné literární rešerše a analýzy dostupných dat o kontaminaci pracovního prostředí a ŽP cytostatiky Pt řady, obecně cytostatiky, Pt a zhodnocení zdravotních rizik expozice cytostatikům Pt řady zdravotnického personálu ZZ.

Pro zjištění stupně kontaminace prostředí cytostatiky Pt řady byl proveden výběr metodik pro odběr vzorků v pracovním a životním prostředí a následně stanovení obsahu reziduí cytostatik Pt řady ve vybraných složkách pracovního a životního prostředí. Dalším krokem již byl samotný odběr vzorků ve vybraných složkách ŽP a v pracovním prostředí a stanovení obsahu reziduí cytostatik Pt řady ve vybraných složkách pracovního a životního prostředí.

Pro posouzení vlivu bezpečné praxe nakládání s cytostatiky a samotné aplikace cytostatik Pt řady ve ZZ na stupeň kontaminace prostředí cytostatiky Pt řady bylo nutné stanovit hypotézy. Na základě hypotéz bylo možné relevantně pomocí vybraných statistických metod zhodnotit, zda bezpečná praxe nakládání s cytostatiky vede k signifikantnímu snížení kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady, a tím ke snížení expozice zdravotnického personálu cytostatiky (kapitola 5.1), a zda aplikace cytostatik je významným zdrojem kontaminace ŽP Pt (kapitola 5.2).

Řešení jednotlivých etap vycházelo z ucelené metodiky, podle které byly jednotlivé části práce řešeny, a umožní tak, že v případě její verifikace nebo opakování budou získány relevantní a srovnatelné údaje.

### **4.1 Výběr zdravotnických zařízení pro analýzu kontaminace pracovního a životního prostředí cytostatiky platinové řady**

Pro posouzení míry kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady bylo třeba vybrat ZZ, ve kterých se lišil přístup k dodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatickými přípravky, především pak se zaměřením na způsob přípravy cytostatik, dodržování správného a bezpečného nakládání s nimi, včetně používání ochranných pomůcek v plném rozsahu práce a vhodným způsobem. V rámci disertační práce byla dle výše uvedených kritérií vybrána 3 ZZ.



Pro posouzení míry kontaminace vybraných složek ŽP cytostatiky Pt řady bylo nutné vybrat ZZ, ve kterých bylo odlišné složení pacientů, kterým byla aplikována cytostatika Pt řady (hospitalizované vs. ambulantní pacienti, počet aplikací cytostatik apod.), a dále se lišil přístup k dodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatiky, především pak se zaměřením na způsob jejich přípravy, dodržování správného a bezpečného nakládání s nimi, včetně používání ochranných pomůcek v plném rozsahu práce a vhodným způsobem. V rámci disertační práce byla dle výše uvedených kritérií vybrána 4 ZZ. Zároveň byly vybrány vhodné pozad'ové lokality pro možnost porovnání kontaminace ŽP Pt pocházející i z jiných zdrojů, než jsou cytostatika Pt řady, tzn. zejména z automobilových katalyzátorů.

## **4.2 Odběr vzorků pracovního prostředí zdravotnických zařízení**

Odběr vzorků reziduí cytostatik Pt řady z pracovního prostředí onkologických oddělení probíhal následujícím způsobem:

- stěry povrchů vnitřního pracovního prostředí onkologických oddělení,
- stěry pracovních ochranných pomůcek zdravotnického personálu,
- sběr moči zdravotnického personálu z onkologických oddělení.

Vzorkování povrchů vnitřního zařízení a pracovních ochranných pomůcek zdravotnického personálu bylo provedeno v onkologických odděleních ve vybraných ZZ. Stěry byly prováděny na předem určených předpokládaných exponovaných místech cytostatiky Pt řady. Plocha stěru byla ve všech případech 100 cm<sup>2</sup>. Pro vymezení plochy stěru byla použita šablona s vyříznutým čtvercem o rozměrech 10 x 10 cm, v těžko přístupných místech byla stíraná plocha odhadnuta. Pro odběry vzorků byly použity 10 ml sterilní zkumavky, do kterých bylo napipetováno 10 ml ultračisté vody, která byla připravena v přístroji Millipore Simplicity UV z předem upravené destilované vody. Stěrovým tampónem, namočeným v deionizované vodě, byl lehce potírán v jednom směru (dle přiložené šablony) povrch monitorovaného prostoru. Vlhký tampón byl po prvním stírání vyprán ve vzorkovací zkumavce. Poté byl podruhé lehce setřen povrch ve směru kolmém k předchozímu směru stírání a znovu byl tampón vyprán v téže vzorkovací zkumavce. Následně bylo vzorkovací místo potřetí setřeno a tampón byl vložen do vzorkovací zkumavky, která byla poté uzavřena zátkou.

Vzorkování moči zdravotnického personálu bylo provedeno v onkologických odděleních ve vybraných ZZ. Byl zajištěn informovaný souhlas zdravotnického personálu. Pro odběr moči byly použity 2 l skleněné láhve se šroubovacím uzávěrem. Do každé láhve bylo přidáno 30 ml přípravku Persteril k eliminaci rizika následné práce s močí. Odběr moči byl zajištěn po dobu 48 h. Poté byla provedena hmotnostní bilance kumulované denní moči, průměrný 100 g vzorek byl odpařen za přísně kontrolovaných podmínek (ochranné pracovní pomůcky, izolovaná laboratoř s digestoří) a odparek byl následně odvezen k chemické analýze do laboratoře.

### **4.3 Odběr vzorků vybraných matric životního prostředí**

Odběr vzorků reziduí cytostatik Pt řady v ŽP probíhal v následujících matricích:

- odpadní kaly ve vybraných čistírnách odpadních vod (dále ČOV) ZZ a městských ČOV,
- odpadní vody ve vybraných ČOV ZZ a v městských ČOV,
- zeminy ve vybraných ZZ a na pozad'ových místech v jejich okolí a dále v lokalitách zatížených dopravou – podél frekventovaných komunikací na území hl. m. Prahy,
- sedimenty ve vybraných ČOV ZZ a z dešťových usazovacích nádrží (dále DUN) na území hl. m. Prahy.

Vzorkování odpadních kalů bylo provedeno v ČOV ve vybraných ZZ a dále v městských ČOV. Odběr směsných vzorků kalů byl proveden pomocí žlábkového vzorkovače. Odběr byl prováděn dle potřeby v 5 nebo 10 dílčích vzorcích a po smísení byl konečný vzorek dán do vzorkovnice o obsahu 1000 ml. Směsný vzorek měl hmotnost 1 kg. Po odběru byl vzorek zchlazen v ledničce a odvezen k chemické analýze do laboratoře.

Vzorkování zemin bylo provedeno na území areálů vybraných ZZ v okolí potenciálních zdrojů Pt a na území v „bezpečné vzdálenosti“ od těchto zdrojů a v šesti lokalitách v okolí frekventovaných komunikací v Praze (u zdroje a v pozadí kontaminace ŽP Pt kovy). Směsný vzorek zeminy z vybraných ZZ byl připraven z minimálně 20 dílčích náběrů. Vzorek z okolí komunikací byl připraven z minimálně 5 dílčích odběrů na úseku 20 m v maximální vzdálenosti do 1 m od komunikace, resp. na ploše 50x50 m<sup>2</sup>. Dílčí náběr byl proveden pomocí žlábkového vzorkovače ze

svrchní vrstvy zeminy do hloubky max. 5 cm. Směsný vzorek byl dán do vzorkovnice o obsahu 1000 ml. Konečný vzorek k analýze byl na místě homogenizován. Po odběru byl vzorek odvezen k chemické analýze do laboratoře.

Vzorkování odpadních vod bylo provedeno v nátoky odpadních vod do ČOV a v odtoku vyčištěných odpadních vod ve ZZ a v městských ČOV. Odběry směsného vzorku typu B v nátoky odpadních vod do ČOV byly provedeny automatickým vzorkovačem EPIC 1011 (24 hodinový odběr s intervalem odběru vzorku 2 hodiny), objem dílčího vzorku byl 500 ml odpadní vody, celkový směsný vzorek byl o obsahu 5000ml. Odběry prostého vzorku v odtoku vyčištěných odpadních vod z ČOV byly provedeny pomocí objemového vzorkovače (kádinka). Byly odebrány dva dílčí vzorky, objem konečného vzorku byl 1500 ml. Po odběru byly vzorky zchlazeny v ledničce a odvezeny k chemické analýze do laboratoře.

Vzorkování sedimentů bylo provedeno v nátoky odpadních vod do ČOV a v odtoku vyčištěných odpadních vod ve vybraných ZZ a dále ve vybraných DUN na území hl. m. Prahy. Odběr vzorků byl proveden pomocí pístového vzorkovače. Odběr byl prováděn dle potřeby ve 3–12 dílčích vzorcích a po smísení dán do vzorkovnice o obsahu 1000 ml. Každý vzorek sedimentu byl sestaven z úseku 5–10 m. Po odběru byl vzorek odvezen k chemické analýze do laboratoře.

#### **4.4 Chemická analýza vzorků**

Ke stanovení celkového obsahu Pt ve vzorcích byla použita metoda ICP-MS. Vlastní analýzy byly provedeny na kvadrupólovém hmotnostním spektrometru Perkin Elmer ICP-MS Elan DRC-e. Pro stanovení byly vybrány dva izotopy –  $^{194}\text{Pt}$  a  $^{195}\text{Pt}$ , které mají nejvyšší přirozené zastoupení a nejsou zatíženy izobarickými interferencemi. Vzhledem k nízkým koncentracím Pt ve vzorku byl pro zvýšení citlivosti analýzy použit součet signálů obou vybraných izotopů. Ke všem vzorkům a standardům bylo jako interní standard přidáno Rhenium (Re). Interference způsobená ionty  $^{178}\text{Hf}^{16}\text{O}_2^+$  a  $^{179}\text{Hf}^{16}\text{O}_2^+$  byla studována a signály monitorovány.

## 4.5 Vyhodnocení získaných výsledků

Výsledky získané ze vzorkování pracovního prostředí a z vybraných složek ŽP a z jejich následné analýzy byly základem pro zhodnocení stupně kontaminace prostředí cytostatiky Pt a zároveň podkladem pro porovnání vlivu přípravy cytostatik na stupeň kontaminace prostředí cytostatiky Pt řady.

Na základě takto získaných výsledků a z analýzy dostupných dat bylo provedeno statistické testování hypotéz, jejichž cílem bylo potvrdit nebo vyvrátit, že bezpečná praxe nakládání s cytostatiky vede k signifikantnímu snížení kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady, a tím ke snížení expozice zdravotnického personálu cytostatiky. Zároveň bylo provedeno statistické zhodnocení výsledků monitoringu vybraných složek ŽP, zda je aplikace cytostatik významným zdrojem kontaminace ŽP rezidui cytostatik Pt řady.

### Statistické zpracování dat

Při statistickém testování je nutné postupovat v následujících krocích:

Prvním krokem statistického testování je formulace statistické hypotézy, tzn. výzkumné otázky v rámci experimentu, kterou je nutné stanovit do podoby nulové a alternativní statistické hypotézy. Tyto hypotézy klademe při testování proti sobě (Zar 1994):

- 1) **nulová hypotéza (označená  $H_0$ )** – tvrzení, které obvykle vyjadřuje „žádný neboli nulový rozdíl“ mezi testovanými soubory dat.
- 2) **alternativní hypotéza (označená  $H_1$ )** – popírá platnost nulové hypotézy  $H_0$ . Většinou se vyjadřuje jako „existence difference“ mezi soubory nebo „existence závislosti“ mezi proměnnými. Jedná se o logický opak  $H_0$ . V případě, že při statistickém testování nedokážeme opak, pak předpokládáme, že platí  $H_0$ .

Dalším krokem při testování statistických hypotéz je určení hladiny významnosti testu (chyba  $\alpha$ , kterou zvolíme). Je to pravděpodobnost, že se zamítne  $H_0$ , přestože platí. Je nutné si uvědomit, že testovanou hypotézu vždy přijímáme nebo zamítáme na základě výsledků náhodného výběru, tudíž může být zamítnutí anebo nezamítnutí hypotézy  $H_0$  správné, ale také nesprávné. Obecně se můžeme dopustit jedné ze dvou chyb: chyba 1. druhu  $\alpha$  – zamítneme hypotézu  $H_0$ , pokud platí anebo chyba 2. druhu  $\beta$  – nesprávně přijmeme hypotézu  $H_0$ , i když neplatí. Při testování statistických hypotéz

postupujeme tak, že předem zvolíme dostatečně nízkou pravděpodobnost chyby 1. druhu  $\alpha$  (hladinu významnosti testu). Pro biologická data se používá hodnota 0,05 (příp. 0,01), čímž dostaneme 95 % (99 %) jistotu správného rozhodnutí. Zároveň tím určíme i velikost chyby 2. druhu  $\beta$ , jelikož obě chyby spolu navzájem souvisí (čím větší je  $\alpha$ , tím menší je  $\beta$  a naopak). Chybu  $\beta$  není možné ovlivnit, protože je dána velikostí zvolené chyby  $\alpha$ . Pravděpodobnost  $1-\beta$  je definována též jako "síla testu" nebo "rozlišovací schopnost testu", představuje pravděpodobnost, že správně zamítneme nulovou hypotézu  $H_0$ , když neplatí. Síla testu závisí na předem zvolené hladině významnosti testu (chyba  $\alpha$ ) a to tak, že s klesající hladinou významnosti síla testu klesá (Budíková et al. 2005).

Následujícím krokem pro určení hladiny významnosti je při testování statistických hypotéz výpočet testovacího kritéria (testovací statistiky), na jehož základě provádíme rozhodnutí o platnosti (neplatnosti)  $H_0$ . Výpočet závisí na povaze dat a testované hypotéze. Obor hodnot testovacího kritéria rozdělujeme při testování hypotéz na 2 části (Havránek 1993):

- **Kritický obor** – obor hodnot, který svědčí ve prospěch alternativní hypotézy  $H_1$  (zamítáme  $H_0$ ).
- **Obor přijetí** – padne-li vypočtená hodnota testovacího kritéria do tohoto oboru, pak testovanou nulovou hypotézu  $H_0$  nezamítneme.

Následný krok při testování statistických hypotéz představuje formulaci závěru testování, které je možné provést dvěma způsoby (Hendl 2004; Meloun et Militký 2001):

- 1) srovnáním vypočteného testovacího kritéria s kritickou hodnotou, která je určována v závislosti na zvolené hladině významnosti  $\alpha$ . Pokud hodnota vypočtené testovací statistiky překročí hodnotu kritickou, znamená to, že existuje důkaz pro zamítnutí  $H_0$ . Naopak, jestliže je vypočtená testovací statistika uvnitř oboru přijetí  $H_0$ , poté nemůžeme  $H_0$  zamítnout a předpokládáme, že hypotéza platí.

2) převedením testovací statistiky do pravděpodobnostní škály a spočítáním pravděpodobnost  $p$ , která kvantifikuje pravděpodobnost realizace hodnoty testovací statistiky, jestliže  $H_0$  platí. Pravidlo pro formulaci závěru je poté následující:

a) Jestliže je  $p$ -hodnota menší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$ . Poté lze použít závěr:

$p < 0,05$  „statisticky významný rozdíl“

$p < 0,01$  „statisticky vysoce významný rozdíl“.

b) Jestliže je  $p$ -hodnota je větší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), nemůžeme nulovou hypotézu  $H_0$  zamítnout a předpokládáme tudíž, že platí. Následně lze vyslovit:

$p > 0,05$  „statisticky nevýznamný rozdíl“.

Při testování hypotéz je nezbytně nutné zvolit správnou variantu testu. Jak již bylo zmíněno a vysvětleno výše, vzhledem k testovanému souboru dat je vhodné zvolit neparametrické varianty testů. Použití těchto testů je vhodné vzhledem k tomu, že kvůli malému rozsahu dat a jejich povaze panuje nejistota ohledně normality rozdělení. Zároveň se tento typ testování používá v případě, že zkoumaná proměnná není numerická. Výhodou tohoto testování je, že rozdělení nemusí být normální, ale musí být v obou skupinách podobné, vychází totiž z pořadí hodnot, ne z jejich absolutních velikostí, a také je tato varianta testování méně citlivá na extrémní (Mrkvička et Petrášková 2006; Snedecor et al. 1971).

Pro potřeby disertační práce byly pro zpracování získaných dat zvoleny popisné statistiky, Kruskal-Wallisův test (K-W test) pro porovnání více skupin případů (srovnání 3 ZZ), dvouvýběrový t test, který testuje, zda se liší hodnoty (v rámci obou skupin), Boxploty a sloupcové grafy.

### **Popisné statistiky**

V rámci popisných statistik byly v tabulkách pro každou proměnnou uvedeny vždy následující charakteristiky: Mean (průměr), Std. Dev. (směrodatná odchylka), Minimum, Maximum, Valid N (počet), Q25 (dolní kvartil), Medián a Q75 (horní kvartil).

## Kruskal-Wallisův test

Pomocí tohoto testu lze testovat dvě a více skupin. Metoda porovnává mediány skupin, aby zjistila, zda data pocházejí ze stejné distribuce. K-W test je neparametrická alternativa analýzy rozptylu. Test je zobecněním neparametrického Mannova-Whitneyho testu (M-W test). Používá se pro více než dvě srovnávané skupiny. Obdobně jako M-W test netestuje shodu konkrétních parametrů, ale vyhodnocuje shodu výběrových distribučních funkcí srovnávaných souborů. Klíčovým předpokladem je nezávislost pozorovaných hodnot. Je-li  $k$  počet srovnávaných výběrů, poté je  $H_0$  a  $H_1$  K-W testu vyjádřena takto (Cyhelský et al. 1999; Zvárová 2002):

$$H_0: F_1(x) = F_2(x) = \dots = F_k(x)$$

$H_0$ : Nejméně jedna  $F_i$  je odlišná od ostatních

Základem K-W testu je, že za platnosti  $H_0$  jsou sloučené hodnoty ze všech výběrových souborů tak dobře promíchané, že průměrná pořadí odpovídající jednotlivým souborům si jsou podobná. Pro výpočet testu tedy seřadíme všechna pozorování dle velikosti a přiřadíme jednotlivým hodnotám pořadí ( $R_{ij}$  označuje pořadí  $j$ -té hodnoty v  $i$ -té skupině). Písmeno  $k$  označuje celkový počet skupin,  $n$  značí celkový počet pozorování a  $n_1, n_2, \dots, n_k$  označuje počty pozorování v jednotlivých skupinách ( $n = n_1 + n_2 + \dots + n_k$ ). Dále označme  $T_i$  jako součet pořadí v  $i$ -té skupině (Zvára 1998; Budíková et al. 2010):

$$T_i = \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij}$$

Testová statistika Kruskalova-Wallisova testu má tvar

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{T_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

Testová statistika  $H$  má za platnosti nulové hypotézy  $\chi^2$ -kvadrát rozdělení pravděpodobnosti s parametrem  $k - 1$ . Nulovou hypotézu  $H_0$  tak zamítáme na hladině významnosti  $\alpha$ , pokud je realizace testové statistiky  $H$  větší, než je kritická hodnota (kvantil) příslušná hladině významnosti  $\alpha$ , pokud  $H \geq \chi_{k-1}^2(\alpha)$ . Pro malé velikosti souboru je třeba srovnat statistiku  $H$  s tabulkami pro Kruskal-Wallisův test.

## Dvouvýběrový t test

Dvouvýběrový (nepárový) t test (Two sample t test) testuje, zda se liší hodnoty v rámci 2 souborů výběrových dat. Test slouží k porovnání střední hodnoty  $\mu_1$  jedné skupiny se střední hodnotou  $\mu_2$  jiné skupiny ( $H_0: \mu_1 = \mu_2$ ). Metoda testuje  $H_0$ , že mezi oběma měřeními není rozdíl oproti  $H_1$ , a že se oba soubory významně liší. Je-li hodnota signifikance ( $p$ ) menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi soubory. Výpočet testu vychází z odhadů parametrů obou srovnávaných skupin dat, tj. aritmetického průměru a výběrového rozptylu. U výběrových souborů vypočteme výběrové charakteristiky (Anděl 1993):

1. výběrový soubor (počet členů  $n_1$ ):  $\bar{x}_1, s_1$

2. výběrový soubor (počet členů  $n_2$ ):  $\bar{x}_2, s_2$

Protože testované soubory mohou mít stejný nebo naopak různý rozptyl hodnot sledované veličiny, je nutné nejprve otestovat rozdíl rozptylů obou souborů (nulovou hypotézu  $H_0: s_1^2 = s_2^2$ ) pomocí  $F$ -testu:  $F =$  větší z rozptylů ( $s_1^2, s_2^2$ )/menší z rozptylů ( $s_1^2, s_2^2$ ). Pro vyhledání tabulkové kritické hodnoty pro  $F$ -test je nutno stanovit stupně volnosti pro:

- stupně volnosti čitatele (většího rozptylu):

$$v_V = n_{(1,2)} - 1$$

- stupně volnosti jmenovatele (menšího rozptylu):

$$v_M = n_{(1,2)} - 1$$

Ve statistických tabulkách vyhledáme kritickou hodnotu  $F_{krit.} = 1 - \alpha/2$  kvantil  $F$ -rozdělení o  $(v_V, v_M)$  stupních volnosti pro zvolenou hladinu významnosti  $\alpha = 0,05$ . Podle výsledku  $F$ -testu zvolíme odpovídající postup pro nepárový  $t$ -test (Benedík et Dušek 1993; Havránek 1993):

- a) Je-li  $F \leq F_{0,975 (v_V, v_M)}$  tzn., že platí  $H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$ . (Oba výběry pocházejí ze souboru se shodným rozptylem), pak:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1) * s_1^2 + (n_2 - 1) * s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} * \frac{n_1 + n_2}{n_1 * n_2}}}$$



Stupně volnosti jsou pro  $t$ -test:

$n = n_1 + n_2 - 2$  a pro  $n_1 = n_2 = n$  platí ( $n = (n-1) \cdot 2$ ):

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}}$$

b) Je-li  $F > F_{0,975} (vV, vM)$  tzn., že neplatí nulová hypotéza  $H_0: s_1^2 = s_2^2$ .

(Oba výběry pocházejí ze souboru s různým rozptylem), pak:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Stupně volnosti pro  $t$ -test:

$$v = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}}$$

(Pro  $n_1, n_2 > 30$ :  $v = \infty$ ), pro  $n_1 = n_2 = n$  platí:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}}$$

Vypočtenou statistiku  $t$  porovnáme s tabulkovou kritickou hodnotou  $t_{1-\alpha/2}(v)$ , nalezenou podle daného  $v$  a zvolené hladiny významnosti  $\alpha$  (0,05 nebo 0,01). Je-li  $t \leq t_{1-\alpha/2}(v) \Rightarrow$  statisticky nevýznamný rozdíl  $\mu_1$  a  $\mu_2$  při zvolené  $\alpha$  (nezamítáme nulovou hypotézu  $H_0$ , tzn., střední hodnota pokusného souboru se neliší od střední hodnoty kontrolního souboru). Je-li  $t > t_{1-\alpha/2}(v) \Rightarrow$  statisticky významný rozdíl  $\mu_1$  a  $\mu_2$  (při  $\alpha = 0,05$ ) nebo statisticky vysoce významný rozdíl (při  $\alpha = 0,01$ ) – zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$ , tzn., že střední hodnota pokusného souboru se liší od střední hodnoty kontrolního souboru (Anděl 1993; Mrkvička et Petrášková 2006).

## **Grafické znázornění výsledků**

Pro přehlednost byly výsledky disertační práce zpracovány graficky pomocí Boxplotů a sloupcových grafů. Výhodou znázornění Boxplotem je znázornění celého souboru dat v jednom grafu, a tedy možnost posouzení rozptylu dat. Dolní a horní konce čar znázorňují minimum a maximum souboru dat. Dolní okraj krabice odděluje 25 % nejnižších hodnot (dolní kvartil). Horní okraj krabice odděluje 25 % nejvyšších hodnot (horní kvartil). Čára uvnitř krabice znázorňuje medián, tedy odděluje polovinu nižších a polovinu vyšších hodnot. Křížek uprostřed krabice znázorňuje průměr. Body mimo „vousy“ krabice jsou extrémně vysoké či nízké hodnoty u dat, které vybočují ze souboru. Za extrémně odlehlou hodnotu se považuje hodnota, která je ve vzdálenosti delší než 1,5násobek délky boxu, tzn. mezikvartilové rozpětí (Cleveland 1993).

## **Použitý software**

Data byla zpracována pomocí pokročilého analytického softwarového programu Statistica verze 12.0 od společnosti Dell Software, který poskytuje analýzu dat, správu dat, statistiky, data mining, strojové učení, textovou analýzu a vizualizaci dat. A dále v tabulkovém procesoru Excel verze 2013 od společnosti Microsoft.

## 5 Výsledky

### 5.1 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení cytostatiky platinové řady

#### 5.1.1 Analýza bezpečné a správné praxe manipulace s cytostatiky

V rámci analýzy bylo ve vybraných ZZ sledováno dodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatiky (viz kapitola 3.2.6), zejména pak se zaměřením na způsob přípravy cytostatik, dodržování správné a bezpečné manipulace s nimi, včetně používání ochranných pomůcek v plném rozsahu a vhodným způsobem.

Při analýze v rámci místního šetření bylo v ZZ1 zjištěno, že:

- nejsou dodržována základní bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky,
- nejsou zde dostatečně používány ochranné pomůcky,
- zdravotnický personál není dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky,
- zdravotnický personál není dostatečně proškolen a poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy,
- příprava cytostatik probíhala v základní laboratorní digestoři bez ochrany při úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí.

Při analýze v rámci místního šetření bylo v ZZ2 zjištěno, že:

- jedná se o zařízení se správnou a bezpečnou manipulací s cytostatiky v plném rozsahu,
- jsou dodržována všechna bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky,
- ochranné pomůcky jsou používány správným způsobem,
- zdravotnický personál je dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky,
- zdravotnický personál je dostatečně poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy,

- příprava cytostatik zde probíhala v bezpečnostních boxech, v tzv. izolátorech (používání těchto zařízení účinně eliminuje možnost úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí přípravny, které vznikají uvnitř izolátoru během přípravy cytostatik).

Při analýze v rámci místního šetření bylo v ZZ3 zjištěno, že:

- jedná se o zařízení, kde je kladen důraz na správnou a bezpečnou manipulaci s cytostatiky,
- ochranné pomůcky jsou používány správným způsobem,
- zdravotnický personál je dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky,
- zdravotnický personál je dostatečně poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivými
- příprava cytostatik zde probíhala v bezpečnostních boxech, v tzv. izolátorech bez rizika úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí.

Z analýzy bezpečné a správné praxe manipulace s cytostatiky vyplynulo, že v ZZ1 nejsou ve všech ohledech dodržována bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky, tzn., že nejsou dostatečně používány ochranné pomůcky, pro přípravu cytostatik nejsou používány bezpečnostní boxy apod. Oproti tomu v ZZ2 a ZZ3 je tomu naopak a v těchto zařízeních je kladen důraz na správnou a bezpečnou praxi manipulace s cytostatiky.

### **5.1.2 Odběr vzorků pracovního prostředí**

V rámci odběru vzorků pracovního prostředí bylo odebráno celkem 340 vzorků z celkem tří ZZ (viz tabulka 4). Vzorky byly odebírány z prostor přípravny cytostatik, z místností zdravotnického personálu (denního stacionáře), z denní místnosti zdravotnického personálu, z pokojů pacientů, z pracovních pomůcek, oděvů a rukavic zdravotnického personálu (v denním stacionáři a v přípravně).

**Tabulka 4 Počty odebraných vzorků**

Místo odběru	ZZ 1	ZZ 2	ZZ 3
Přípravna	72	34	6
Zdravotnický personál – stacionář	22	17	8
Místnost zdravotnického personálu	8	33	8
Pokoj pacientů	9	63	13
Zdravotnický personál – přípravna	22	17	8
<b>Celkem</b>	<b>133</b>	<b>164</b>	<b>43</b>

### 5.1.3 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení platinou – přípravna cytostatik

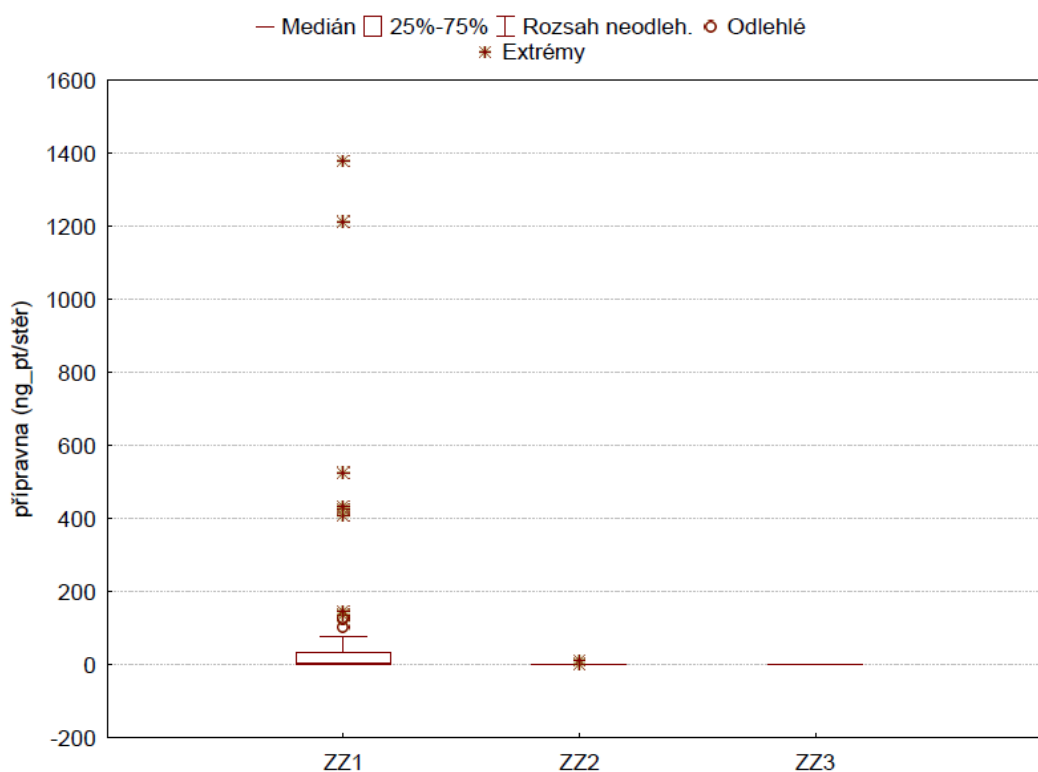
V rámci statistického vyhodnocení jsme posoudili rozdílnost mezi 3 ZZ pomocí popisných statistik, krabicových grafů a Kruskal-Wallisova testu. Z popisných statistik (tabulka 5) a průměrného pořadí (mean rank) v rámci K-W testu vyplývá, že nejhorší kontaminace byla v ZZ1. Hodnoty mediánu byly ZZ1 5,4; ZZ2 0,24; resp. ZZ3 0,93 ng Pt/stěr. Z níže uvedeného testování hypotéz se ukazuje, že tato odlišnost ZZ1 je statisticky průkazná na zvolené hladině významnosti 5 %.

**Tabulka 5 Popisná statistika – kontaminace Pt (přípravna cytostatik)**

ZZ přípravna	Mean (ng Pt/stěr)	Std. Dev. (ng Pt/stěr)	Minimum (ng Pt/stěr)	Maximum (ng Pt/stěr)
ZZ1	79,91	232,63	0,26	1 380,10
ZZ2	0,81	2,15	0,01	12,50
ZZ3	0,92	0,64	0,11	1,88
<b>All Grps</b>	<b>51,66</b>	<b>189,91</b>	<b>0,01</b>	<b>1 380,10</b>

<b>ZZ</b> <b>přípravna</b>	<b>Valid N</b> <b>(ng Pt/stěr)</b>	<b>Q25</b> <b>(ng Pt/stěr)</b>	<b>Median</b> <b>(ng Pt/stěr)</b>	<b>Q75</b> <b>(ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	72,00	1,99	5,40	34,80
<b>ZZ2</b>	34,00	0,14	0,24	0,67
<b>ZZ3</b>	6,00	0,39	0,93	1,26
<b>All Grps</b>	112,00	0,43	1,99	13,00

Z níže uvedeného grafického znázornění pomocí boxplotu (obrázek 7) vidíme, že u ZZ1 se vyskytovaly četné extrémní hodnoty. Jak bylo uvedeno v metodice (v kapitole 4.4), je v případě krabicového grafu extrém definován jako více než 3násobek mezikvartilového rozpětí, tedy délky boxu. Z polohy mediánu kolem hodnoty 0 usuzujeme na naprosto dominantní zastoupení nízkých koncentrací kolem hodnoty 0. Vidíme, že u ZZ2 a ZZ3 se extrémní hodnoty téměř nevyskytují.



**Obrázek 7 Boxplot – kontaminace Pt (přípravna cytostatik)**

Dále bylo provedeno samotné testování hypotéz pomocí neparametrické obdoby ANOVA F-testu – Kruskal-Wallisova testu. Jak bylo uvedeno výše, podstatou K-W testu není samotné porovnání hodnot koncentrací, ale jejich pořadí v rámci všech skupin. Pokud by tedy koncentrace v rámci všech 3 ZZ byly stejné, i průměrné pořadí (mean rank) by bylo stejné, a naopak u ZZ s nejvyšší koncentrací Pt očekáváme nejvyšší průměrné pořadí.

**Tabulka 6 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (přípravna cytostatik)**

Depend.: přípravna (ng_pt/stěr)	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; přípravna (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ přípravna Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 112) =58,83970 p =,0000			
	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank
ZZ1	101	72	5323,500	73,93750
ZZ2	102	34	792,500	23,30882
ZZ3	103	6	212,000	35,33333

Výsledná hodnota K-W testu vyšla  $p = 0,000$  (tabulka 6), tedy nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a přijímáme  $H_1$  – ZZ se tedy dle kontaminace Pt v přípravně cytostatik liší. Podle nejvyššího průměrného pořadí u ZZ1 usuzujeme na nejvyšší koncentrace Pt právě u tohoto zařízení, což je v souladu s popisnými statistikami a boxplotem.

Pomocí Post-hoc testu (tabulka 7) jsme ještě posoudili, které dvojice ZZ se statisticky signifikantně liší. Z tabulky níže vidíme, že ZZ1 se signifikantně liší od ZZ2 a ZZ3. Naopak ZZ2 se signifikantně neliší od ZZ3.

**Tabulka 7 Post-hoc test – kontaminace Pt (přípravna cytostatik)**

Depend.: přípravna (ng_pt/stěr)	Multiple Comparisons p values (2-tailed); přípravna (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ přípravna Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 112) =58,83970 p =,0000		
	ZZ1	ZZ2	ZZ3
	R:73,938	R:23,309	R:35,333
ZZ1		0,000000	0,015450
ZZ2	0,000000		1,000000
ZZ3	0,015450	1,000000	

#### 5.1.4 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení platinou – zdravotnický personál (stacionář)

Při analýze pracovního prostředí vzhledem ke kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky Pt řady byla také sledována kontaminace pracovního oděvu a rukavic zdravotního personálu. Jednalo se o pracovníky, kteří pracují v denním stacionáři onkologických oddělení. Z výsledků analýzy je zřejmé, že kontaminace cytostatiky Pt řady se netýká jen prostředí, ale že i zdravotnický personál je přímo vystaven kontaminaci cytostatiky Pt řady. Z následujících tabulek také jasně vyplývá, že kontaminace oděvu a rukavic sester závisí na správné a bezpečné pracovní praxi. Ve ZZ1 nejsou dodržovány bezpečné postupy pro manipulaci s cytostatiky a naměřené koncentrace Pt jsou tak mnohem vyšší než ve ZZ2 a ZZ3, kde je zavedena a dodržována správná manipulace s cytostatiky. V rámci statistického vyhodnocení byla posouzena rozdílnost mezi ZZ pomocí popisných statistik, krabicových grafů a Kruskal-Wallisova testu. Z popisných statistik (tabulka 8) a průměrného pořadí (mean rank) v rámci K-W testu je zřejmé, že nejvyšší hladina kontaminace pracovního prostředí Pt byla v ZZ1. Hodnoty mediánu byly ZZ1 0,55; ZZ2 0,02; resp. ZZ3 0,63 ng Pt/stěr. Hodnoty průměru byly ZZ1 193,13; ZZ2 0,59; resp. ZZ3 0,82 ng Pt/stěr. Rozmezí naměřených hodnot Pt bylo v ZZ1 0,08 až 2885,2, v ZZ2 0,01 až 7,34 a v ZZ3 0,25 až 2,61 ng Pt/stěr. Z níže uvedeného testování hypotéz se ukazuje, že tato odlišnost ZZ1 je statisticky průkazná na zvolené hladině významnosti 5 %.

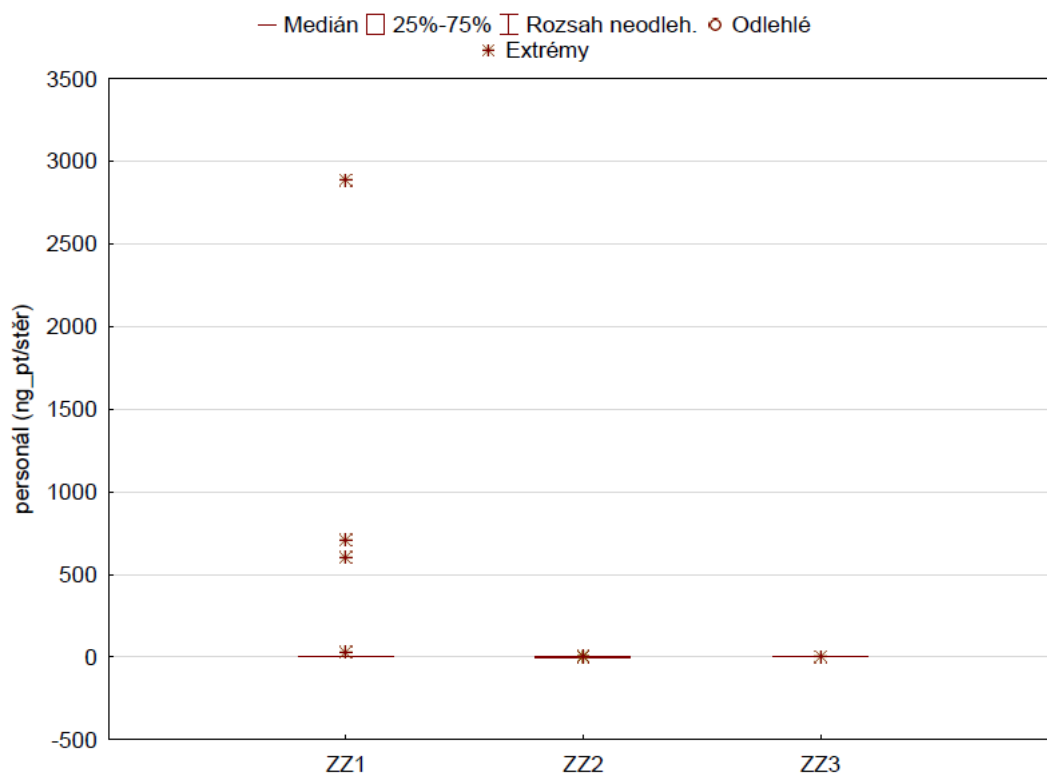
**Tabulka 8 Popisná statistika – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář)**

<b>ZZ personál</b>	<b>Means (ng Pt/stěr)</b>	<b>Std. Dev. (ng Pt/stěr)</b>	<b>Minimum (ng Pt/stěr)</b>	<b>Maximum (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	193,13	631,52	0,08	2 885,20
<b>ZZ2</b>	0,59	1,77	0,01	7,34
<b>ZZ3</b>	0,82	0,76	0,25	2,61
<b>All Grps</b>	90,75	437,60	0,01	2 885,20



<b>ZZ personál</b>	<b>Valid N (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q25 (ng Pt/stěr)</b>	<b>Median (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q75 (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	22,00	0,11	0,55	4,30
<b>ZZ2</b>	17,00	0,01	0,02	0,14
<b>ZZ3</b>	8,00	0,35	0,63	0,90
<b>All Grps</b>	47,00	0,08	0,25	1,20

Z níže uvedeného grafického znázornění pomocí boxplotu (obrázek 8) je zřejmé, že u ZZ1 se vyskytovaly četné extrémy. Jak bylo uvedeno v metodice (kapitola 4.4), extrém je v případě krabicového grafu definován jako více než 3násobek mezikvartilového rozpětí, tedy délky boxu. Z polohy mediánu kolem hodnoty 0 usuzujeme na naprosto převažující zastoupení nízkých koncentrací kolem hodnoty 0. Vidíme, že u ZZ2 a ZZ3 se extrémní hodnoty téměř nevyskytují.



**Obrázek 8** Boxplot – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář)

Dále bylo provedeno samotné testování hypotéz pomocí neparametrické obdoby ANOVA F-testu – Kruskal-Wallisova testu. Jak bylo uvedeno výše, podstatou K-W testu není samotné porovnání hodnot koncentrací, ale jejich pořadí v rámci všech skupin. Pokud by tedy koncentrace v rámci všech 3 ZZ byly stejné, pak i průměrné pořadí (mean rank) by bylo identické, a naopak u ZZ s nejvyšší koncentrací Pt očekáváme nejvyšší průměrné pořadí.

**Tabulka 9 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (zdravotnický personál, stacionář)**

Depend.: personál (ng_pt/stěr)	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; personál (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ personál Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 47) =13,83645 p =,0010				
	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank	
ZZ1	101	22	645,5000	29,34091	
ZZ2	102	17	240,5000	14,14706	
ZZ3	103	8	242,0000	30,25000	

Výsledná hodnota K-W testu vyšla  $p = 0,001$  (tabulka 9), tedy nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a přijímáme  $H_1$  – ZZ se tedy dle kontaminace Pt u zdravotnického personálu v denním stacionáři liší.

Pomocí Post-hoc testu (tabulka 10) jsme ještě posoudili, které dvojice ZZ se statisticky signifikantně liší. Z tabulky níže vidíme, že ZZ2 se signifikantně liší od ZZ1 a ZZ3. Naopak ZZ 1 se signifikantně neliší od ZZ3.

**Tabulka 10 Post hoc test – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář)**

Depend.: personál (ng_pt/stěr)	Multiple Comparisons p values (2-tailed); personál (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ personál Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 47) =13,83645 p =,0010		
	ZZ1	ZZ2	ZZ3
	R:29,341	R:14,147	R:30,250
ZZ1		0,001800	1,000000
ZZ2	0,001800		0,018476
ZZ3	1,000000	0,018476	

### 5.1.5 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení platinou – místnost zdravotnického personálu

Další odběry pracovního prostředí byly provedeny v prostorech denních místností zdravotnického personálu (kanceláře a odpočinkové místnosti). V rámci statistického vyhodnocení jsme posoudili rozdílnost mezi 3 ZZ pomocí popisných statistik, krabicových grafů a Kruskal-Wallisova testu. Z popisných statistik (tabulka 11) a průměrného pořadí (mean rank) v rámci K-W testu vyplývá, že nejvyšší hodnoty kontaminace pracovního prostředí Pt byly v ZZ1. Hodnoty mediánu byly ZZ1 2,17; ZZ2 0,04; resp. ZZ3 0,36 ng Pt/stěr. Z níže uvedeného testování hypotéz se ukazuje, že tato odlišnost ZZ1 je statisticky průkazná na zvolené hladině významnosti 5 %.

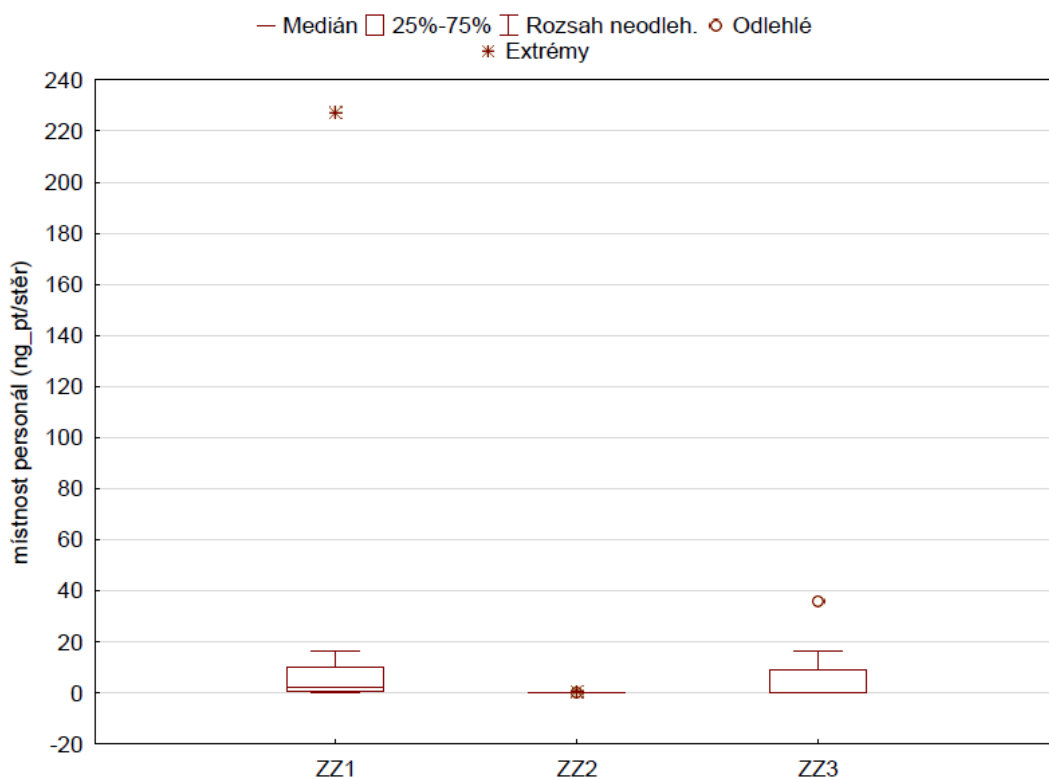
**Tabulka 11 Popisná statistika – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu)**

<b>ZZ místnost personál</b>	<b>Means (ng Pt/stěr)</b>	<b>Std. Dev. (ng Pt/stěr)</b>	<b>Minimum (ng Pt/stěr)</b>	<b>Maximum (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	31,66	79,19	0,10	227,20
<b>ZZ2</b>	0,07	0,09	0,01	0,44
<b>ZZ3</b>	6,89	13,01	0,07	35,99
<b>All Grps</b>	6,35	32,76	0,01	227,20

<b>ZZ místnost personál</b>	<b>Valid N (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q25 (ng Pt/stěr)</b>	<b>Median (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q75 (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	8,00	0,76	2,17	10,08
<b>ZZ2</b>	33,00	0,01	0,04	0,10
<b>ZZ3</b>	8,00	0,09	0,36	9,09
<b>All Grps</b>	49,00	0,02	0,09	0,26

Z níže uvedeného grafického znázornění pomocí boxplotu (obrázek 9) je patrné, že u ZZ1 se vyskytovaly četné extrémní hodnoty. Jak bylo uvedeno v metodice (v kapitole 4.4), extrém je v případě krabicového grafu definován jako více než 3násobek mezikvartilového rozpětí, tedy délky boxu. Z polohy mediánu kolem hodnoty 0 usuzujeme naprosto převažující zastoupení nízkých koncentrací kolem hodnoty 0. Vidíme, že u ZZ2 a ZZ3 se extrémní hodnoty téměř nevyskytují.



**Obrázek 9** Boxplot – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu)

Dále bylo provedeno samotné testování hypotéz pomocí neparametrické metody ANOVA F-testu – Kruskal-Wallisova testu. Jak bylo uvedeno výše, podstatou K-W testu není samotné porovnání hodnot koncentrací, ale jejich pořadí v rámci všech skupin. Pokud by tedy koncentrace v rámci všech 3 ZZ byly stejné, i průměrné pořadí (mean rank) by bylo stejné, a naopak u ZZ s nejvyšší koncentrací Pt očekáváme nejvyšší průměrné pořadí.

**Tabulka 12 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu)**

		Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; místnost personál (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ místnost personál Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 49) =22,88187 p =,0000			
Depend.:	místnost personál (ng_pt/stěr)	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank
	ZZ1	101	8	331,5000	41,43750
	ZZ2	102	33	604,5000	18,31818
	ZZ3	103	8	289,0000	36,12500

Výsledná hodnota K-W testu vyšla  $p = 0,000$  (tabulka 12), tedy nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a přijímáme  $H_1$  – ZZ se tedy dle kontaminace Pt v místnostech ZZ liší.

Pomocí Post-hoc testu (tabulka 13) jsme ještě posoudili, které dvojice ZZ se statisticky signifikantně liší. Z tabulky níže vidíme, že ZZ2 se signifikantně liší od ZZ1 a ZZ3.

**Tabulka 13 Post hoc test – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu)**

		Multiple Comparisons p values (2-tailed); místnost personál (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ místnost personál Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 49) =22,88187 p =,0000		
Depend.:	místnost personál (ng_pt/stěr)	ZZ1	ZZ2	ZZ3
		R:41,438	R:18,318	R:36,125
	ZZ1		0,000121	1,000000
	ZZ2	0,000121		0,004696
	ZZ3	1,000000	0,004696	

### 5.1.6 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení platinou – pokoj pacientů

Další vzorky pracovního prostředí byly odebrány z pokojů pacientů onkologických oddělení, kterým byla podávána cytostatika Pt řady. V rámci statistického vyhodnocení jsme posoudili rozdílnost mezi 3 ZZ pomocí popisných statistik, krabicových grafů a Kruskal-Wallisova testu. Z popisných statistik (tabulka 14) a průměrného pořadí (mean rank) v rámci K-W testu vyplývá, že nejvyšší kontaminace byla v ZZ1. Hodnoty mediánu byly ZZ1 0,93; ZZ2 0,09; resp. ZZ3 0,64 ng Pt/stěr. Z níže uvedeného testování hypotéz se ukazuje, že tato odlišnost ZZ1 je statisticky průkazná na zvolené hladině významnosti 5 %.

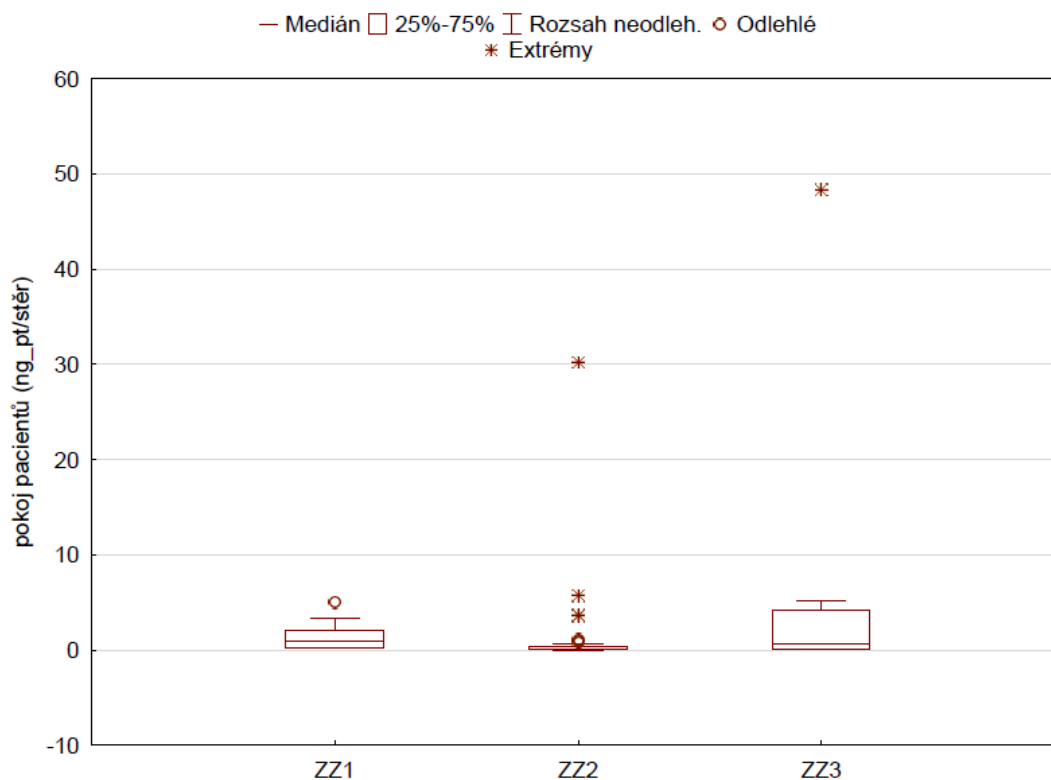
**Tabulka 14 Popisná statistika – kontaminace Pt (pokoj pacientů)**

<b>ZZ pokoj pacientů</b>	<b>Means (ng Pt/stěr)</b>	<b>Std. Dev. (ng Pt/stěr)</b>	<b>Minimum (ng Pt/stěr)</b>	<b>Maximum (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	1,50	1,67	0,20	5,00
<b>ZZ2</b>	0,85	3,87	0,01	30,20
<b>ZZ3</b>	5,06	13,15	0,07	48,37
<b>All Grps</b>	1,56	6,19	0,01	48,37

<b>ZZ pokoj pacientů</b>	<b>Valid N (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q25 (ng Pt/stěr)</b>	<b>Median (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q75 (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	9,00	0,26	0,93	2,00
<b>ZZ2</b>	63,00	0,04	0,09	0,32
<b>ZZ3</b>	13,00	0,11	0,64	4,19
<b>All Grps</b>	85,00	0,05	0,14	0,47

Z níže uvedeného grafického znázornění pomocí boxplotu (obrázek 10) vidíme, že u ZZ 2 a ZZ3 se vyskytovaly extrémní hodnoty. Jak bylo uvedeno v metodice (v kapitole 4.4), extrém je v případě krabicového grafu definován jako více než 3násobek mezikvartilového rozpětí, tedy délky boxu. Z polohy mediánu kolem hodnoty 0 usuzujeme na naprosto převažující zastoupení nízkých koncentrací kolem hodnoty 0.



**Obrázek 10** Boxplot – kontaminace Pt (pokoj pacientů)

Dále bylo provedeno samotné testování hypotéz pomocí neparametrické obdoby ANOVA F-testu – Kruskal-Wallisova testu. Jak bylo uvedeno výše, podstatou K-W testu není samotné porovnání hodnot koncentrací, ale jejich pořadí v rámci všech skupin. Pokud by tedy koncentrace v rámci všech 3 ZZ byly stejné, i průměrné pořadí (mean rank) by bylo stejné, a naopak u ZZ s nejvyšší koncentrací Pt očekáváme nejvyšší průměrné pořadí.

Výsledná hodnota K-W testu vyšla  $p = 0,0002$  (tabulka 15), tedy nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a přijímáme  $H_1$  – ZZ se tedy dle kontaminace Pt v pokoji pacientů liší. Podle nejvyššího průměrného pořadí u ZZ1 usuzujeme na nejvyšší koncentrace Pt právě u tohoto zařízení, což je v souladu s popisnými statistikami a boxplotem.

**Tabulka 15 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (pokoj pacientů)**

Depend.: pokoj pacientů (ng_pt/stěr)	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; pokoj pacientů (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ pokoj pacientů Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 85) =17,45154 p =,0002			
	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank
ZZ1	101	9	588,000	65,33333
ZZ2	102	63	2297,500	36,46825
ZZ3	103	13	769,500	59,19231

Pomocí Post-hoc testu (tabulka 16) jsme ještě posoudili, které dvojice ZZ se statisticky signifikantně liší. Z tabulky níže vidíme, že ZZ2 se signifikantně liší od ZZ1 a ZZ3.

**Tabulka 16 Post hoc test – kontaminace Pt (pokoj pacientů)**

Depend.: pokoj pacientů (ng_pt/stěr)	Multiple Comparisons p values (2-tailed); pokoj pacientů (ng_pt/stěr) Independent (grouping) variable: ZZ pokoj pacientů Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 85) =17,45154 p =,0002		
	ZZ1	ZZ2	ZZ3
	R:65,333	R:36,468	R:59,192
ZZ1		0,003093	1,000000
ZZ2	0,003093		0,007523
ZZ3	1,000000	0,007523	

### 5.1.7 Kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení platinou – příprava cytostatik

Vzorky pracovního prostředí byly také odebrány z oděvu a ochranných rukavic zdravotnického personálu. Jednalo se o pracovníky, kteří pracují v přípravě cytostatik – jsou v přímém kontaktu s cytostatiky. Opět jsme posoudili rozdílnost mezi 3 ZZ pomocí popisných statistik, krabicových grafů a Kruskal-Wallisova testu. Z popisných statistik (tabulka 17) a průměrného pořadí (mean rank) v rámci K-W testu vyplývá, že nejvyšší kontaminace byla v ZZ1. Hodnoty mediánu byly ZZ1 0,55; ZZ2 0,17; resp. ZZ3 0,11 ng Pt/stěr. Z níže uvedeného testování hypotéz se nyní ukazuje, že tato odlišnost ZZ1 je statisticky neprůkazná na zvolené hladině významnosti 5 %, ale to v tomto případě nejspíš neznamená, že mezi ZZ není odlišnost. Statistická nevýznamnost v tomto případě bude způsobena nejspíše nedostatkem dat.



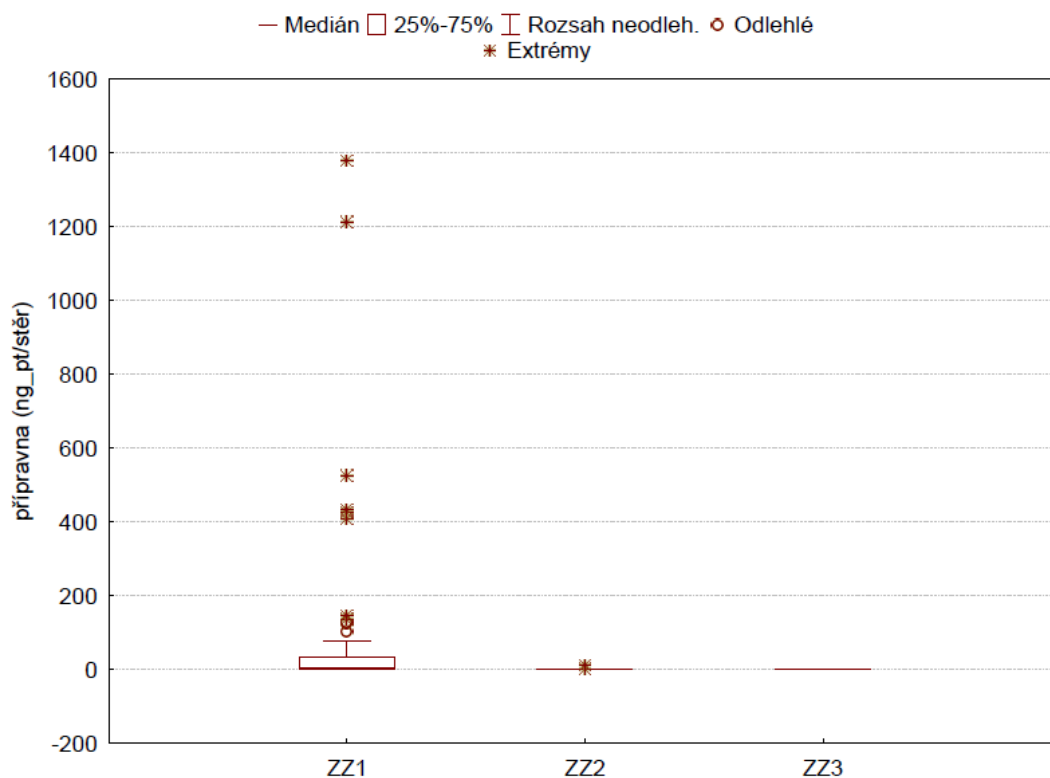
**Tabulka 17 Popisná statistika – kontaminace Pt  
(zdravotnický personál, příprava cytostatik)**

<b>ZZ personál příprava</b>	<b>Means (ng Pt/stěr)</b>	<b>Std. Dev. (ng Pt/stěr)</b>	<b>Minimum (ng Pt/stěr)</b>	<b>Maximum (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	193,13	631,52	0,08	2 885,20
<b>ZZ2</b>	0,29	0,34	0,01	1,29
<b>ZZ3</b>	0,19	0,15	0,07	0,41
<b>All Grps</b>	90,54	437,64	0,01	2 885,20

<b>ZZ personál příprava</b>	<b>Valid N (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q25 (ng Pt/stěr)</b>	<b>Median (ng Pt/stěr)</b>	<b>Q75 (ng Pt/stěr)</b>
<b>ZZ1</b>	22,00	0,11	0,55	4,30
<b>ZZ2</b>	17,00	0,14	0,17	0,25
<b>ZZ3</b>	8,00	0,07	0,11	0,35
<b>All Grps</b>	47,00	0,11	0,20	0,91

Z níže uvedeného grafického znázornění pomocí boxplotu (obrázek 11) vidíme, že u ZZ1 se vyskytovaly četné extrémní hodnoty. Jak bylo uvedeno v metodice (kapitola 4.4), extrém je v případě krabicového grafu definován jako více než 3násobek mezikvartilového rozpětí, tedy délky boxu. Z polohy mediánu kolem hodnoty 0 usuzujeme na naprosto dominantní zastoupení nízkých koncentrací kolem hodnoty 0. Vidíme, že u ZZ2 a ZZ3 se extrémní hodnoty téměř nevyskytují.



**Obrázek 11** Boxplot – kontaminace Pt (zdravotnický personál, přípravná cytostatik)

Níže je opět uvedeno samotné testování hypotéz pomocí neparametrické obdoby ANOVA F-testu – Kruskal-Wallisova testu (tabulka 18). Jak bylo uvedeno výše, podstatou K-W testu není samotné porovnání hodnot koncentrací, ale jejich pořadí v rámci všech skupin. Pokud by tedy koncentrace v rámci všech 3 ZZ byly stejné, i průměrné pořadí (mean rank) by bylo stejné, a naopak u ZZ s nejvyšší koncentrací Pt očekáváme nejvyšší průměrné pořadí.

**Tabulka 18** Kruskal-Wallisův test – Kontaminace Pt (zdravotnický personál, přípravná cytostatik)

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; personál přípravná (ng_pt/stěr)						
Independent (grouping) variable: ZZ personál přípravná						
Kruskal-Wallis test: $H(2, N=47) = 5,260623$ $p = ,0721$						
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank		
personál přípravná (ng_pt/stěr)						
ZZ1	101	22	628,5000	28,56818		
ZZ2	102	17	365,5000	21,50000		
ZZ3	103	8	134,0000	16,75000		

Výsledná hodnota K-W testu vyšla  $p = 0,0721$ , tedy vyšší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy nezamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a zdravotnická zařízení se tedy dle kontaminace Pt v přípravně cytostatik statisticky významně neliší. Podle nejvyššího průměrného pořadí u ZZ1 usuzujeme na nejvyšší koncentrace Pt právě u tohoto zařízení, což je v souladu s popisnými statistikami a boxplotem.

**Tabulka 19 Post hoc test – kontaminace Pt  
(zdravotnický personál, přípravná cytostatik)**

Depend.: personál přípravná (ng_pt/stěr)	Multiple Comparisons p values (2-tailed); personál přípravná Independent (grouping) variable: ZZ personál přípravná Kruskal-Wallis test: $H(2, N=47) = 5,260623$ $p = ,0721$		
	ZZ1	ZZ2	ZZ3
	R:28,568	R:21,500	R:16,750
ZZ1		0,331222	0,110476
ZZ2	0,331222		1,000000
ZZ3	0,110476	1,000000	

Pomocí Post-hoc testu (tabulka 19) jsme ještě posoudili, které dvojice ZZ se statisticky signifikantně liší. Z tabulky níže vidíme, že ZZ1 se signifikantně liší od ZZ2 a ZZ3.

#### **5.1.8 Zhodnocení expozice cytostatik Pt řady v pracovním prostředí – platina v moči zdravotnického personálu**

V rámci hodnocení expozice pracovního prostředí byl proveden biologický monitoring moči zdravotnického personálu vyplývající z expozice cytostatiky Pt řady. Z výsledku analýzy vyplývá, že zdravotnický personál je vystaven expozici cytostatiky Pt řady vzhledem ke kontaminaci pracovního prostředí Pt (tabulka 20). Z tabulky je dále zřejmé, že velký vliv má také pracovní kázeň. V ZZ2 je dodržována bezpečná manipulace s cytostatiky a koncentrace Pt v moči se pohybují v nízkých hodnotách. Oproti tomu v ZZ1 není dodržována správná praxe manipulace s cytostatiky a koncentrace Pt v moči sester se zde pohybuje v hodnotách řadově vyšších.

**Tabulka 20 Koncentrace Pt v moči zdravotnického personálu**

<b>Zdravotnické zařízení</b>	<b>µgPt/l</b>
<b>ZZ1 – denní stacionář, příprava cytostatik</b>	0,027–2,35
<b>ZZ2 – denní stacionář</b>	0,01–0,053
<b>ZZ2 – příprava cytostatik</b>	0,019–0,086

Z tabulky 20 vyplývá, že nejvyšší koncentrace Pt v moči zdravotnického personálu byla ve ZZ, kde není dodržována bezpečná a správná praxe nakládání s cytostatiky.

### **5.1.9 Vyhodnocení kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení cytostatiky Pt řady**

V rámci disertační práce bylo zjišťováno, zda bezpečná praxe nakládání s cytostatiky vede k signifikantnímu snížení kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady, a tím ke snížení expozice zdravotnického personálu cytostatiky. Byl zhodnocen stupeň kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady na jednotlivých místech zdravotnických zařízení.

Analýza pracovního prostředí prokázala vysoké riziko expozice cytostatiky při nedodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatiky, zejména pak u zdravotnických pracovníků při ručním ředění cytostatik u pracoviště, kde není dodržována správná pracovní kázeň a manipulace s nebezpečnými látkami. Úroveň kontaminace pracovního prostředí vzrůstá s nedostatečným technickým zařízením, a to především při přípravě cytostatik.

Kontaminace Pt byla potvrzena na podlahách, policích, dveřích, pracovních pultech, počítačových klávesnicích, použitých ochranných rukavicích, ložním prádle pacientů a také na obalech léčivých přípravků odebíraných od výrobců. Výsledky analýzy tak ukazují na kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky Pt řady a expozici pracovníků těmito látkami.

Nejnižší stupeň kontaminace pracovního prostředí byl ve ZZ2 a naopak nejvyšší hodnoty Pt byly naměřeny v ZZ1. Bylo to způsobeno tím, že ve většině případů je signifikantně nejnižší kontaminace prostředí Pt pocházející z cytostatik Pt řady ve ZZ2, kde jsou cytostatika připravována za pomoci izolátorů a kde jsou dodržována všechna bezpečnostní kritéria a zdravotnický personál je ukázněný.

V následující tabulce č. 21 je uvedeno pořadí ZZ dle kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady. Nejnižší stupeň kontaminace pracovního prostředí byl ve ZZ2 a naopak nejvyšší hodnoty Pt byly naměřeny v ZZ1. Bylo to způsobeno tím, že ve většině případů je signifikantně nejnižší kontaminace prostředí Pt pocházející z cytostatik Pt řady v ZZ2, kde jsou cytostatika připravována za pomoci izolátorů a kde jsou dodržována všechna bezpečnostní kritéria a zdravotnický personál je ukázněný.

**Tabulka 21 Pořadí zdravotnických zařízení dle hladiny kontaminace prostředí Pt**

<b>Místo odběru</b>	<b>pořadí zdravotnických zařízení</b>		
<b>Přípravna</b>	1. – 2. ZZ 2	1. – 2. ZZ 3	3. ZZ 1
<b>zdravotní personál – stacionář</b>	1. ZZ 2	2. – 3. ZZ 3	2. – 3. ZZ 1
<b>Místnost zdravotnického personálu</b>	1. ZZ 2	2. – 3. ZZ 3	2. – 3. ZZ 1
<b>Pokoj pacientů</b>	1. ZZ 2	2. – 3. ZZ 3	2. – 3. ZZ 1
<b>Zdravotnický personál – přípravna</b>	1. – 2. ZZ 3	1. – 2. ZZ 2	3. ZZ 1

Také výsledky biologického monitoringu moči zdravotnického personálu potvrdily kontaminaci prostředí cytostatiky Pt řady. Ve ZZ1, kde není dodržována správná a bezpečná praxe manipulace s cytostatiky, byl obsah Pt v moči zdravotnického personálu nejvyšší.

## **5.2 Kontaminace jednotlivých složek životního prostředí platinou pocházející z cytostatik platinové řady**

### **5.2.1 Analýza vybraných složek životního prostředí**

Pro posouzení míry kontaminace vybraných složek ŽP cytostatiky Pt řady byla vybrána 4 ZZ. V rámci analýzy byl ve vybraných ZZ sledován počet pacientů, kterým byla aplikována cytostatika Pt řady (ambulantní vs. hospitalizovaní pacienti), a přístup k dodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatiky (viz kapitola 3.2.6), především pak se zaměřením na způsob přípravy těchto léčiv, dodržování správného a bezpečného nakládání s nimi, včetně používání ochranných pomůcek v plném rozsahu práce a vhodným způsobem.

Při analýze v rámci místního šetření bylo v ZZ1 zjištěno, že:

- většina pacientů je dlouhodobě hospitalizována,
- nejsou dodržována základní bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky,
- nejsou zde dostatečně používány ochranné pomůcky,
- zdravotnický personál není dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky,
- zdravotnický personál není dostatečně proškolen a poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy,
- příprava cytostatik probíhala v základní laboratorní digestoři bez ochrany při úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí.

Při analýze v rámci místního šetření bylo v ZZ3, ZZ4 a ZZ5 zjištěno, že:

- většina pacientů je léčena ambulantně (po podání cytostatik odcházejí do domácí péče),
- jedná se o zařízení, kde je kladen důraz na správnou a bezpečnou manipulaci s cytostatiky,
- ochranné pomůcky jsou používány správným způsobem,
- zdravotnický personál je dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky,
- zdravotnický personál je dostatečně poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy,
- příprava cytostatik zde probíhala v bezpečnostních boxech, v tzv. izolátorech, bez rizika úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí.

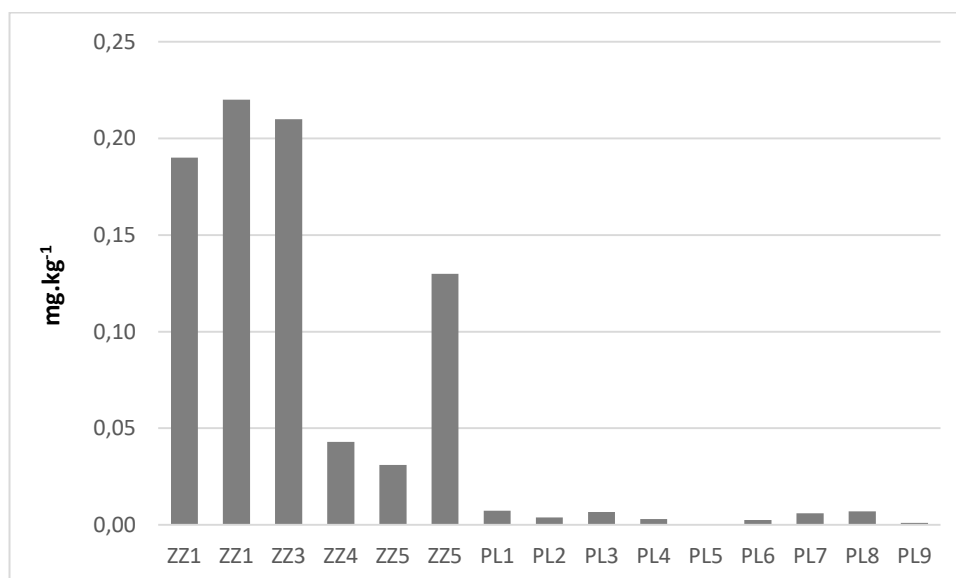
### **5.2.2 Odběr vzorků vybraných složek životního prostředí**

V rámci pilotní studie odběru vzorků ŽP bylo odebráno celkem 55 vzorků. Byly odebrány vzorky odpadních kalů, zeminy, odpadních vod, sedimentů z DUN. Pro zjištění zdroje kontaminace Pt a zda je aplikace cytostatik významným zdrojem kontaminace ŽP rezidui cytostatik Pt řady, byly odebrány vzorky v areálech vybraných ZZ a zároveň byly vybrány vhodné pozad'ové lokality pro možnost porovnání

kontaminace ŽP Pt pocházející i z jiných zdrojů, než jsou cytostatika Pt řady, tzn. zejména z automobilových katalyzátorů. Jako pozad'ové lokality byly vybrány takové oblasti, kde byly jako zdroj kontaminace vyloučeny ZZ a zároveň takové lokality, kde bylo předpokládáno, že hlavním podílem na kontaminaci ŽP jsou pevné znečišťující látky pocházející z automobilových katalyzátorů, tzn. městské aglomerace.

### 5.2.3 Kontaminace Pt v kalech

V rámci analýzy vybraných složek ŽP byl sledován obsah Pt ve vzorcích kalů z ČOV ZZ. Obsahy Pt v kalech ZZ (0,031–0,22 mg.kg<sup>-1</sup> Pt) byly porovnány s obsahem Pt v kalech pocházejících z městských ČOV (0,001–0,012 mg.kg<sup>-1</sup> Pt). Z obrázku 12 je patrný rozdíl v koncentracích Pt v kalech u ČOV ze ZZ, oproti obsahu Pt v kalech z městských ČOV.



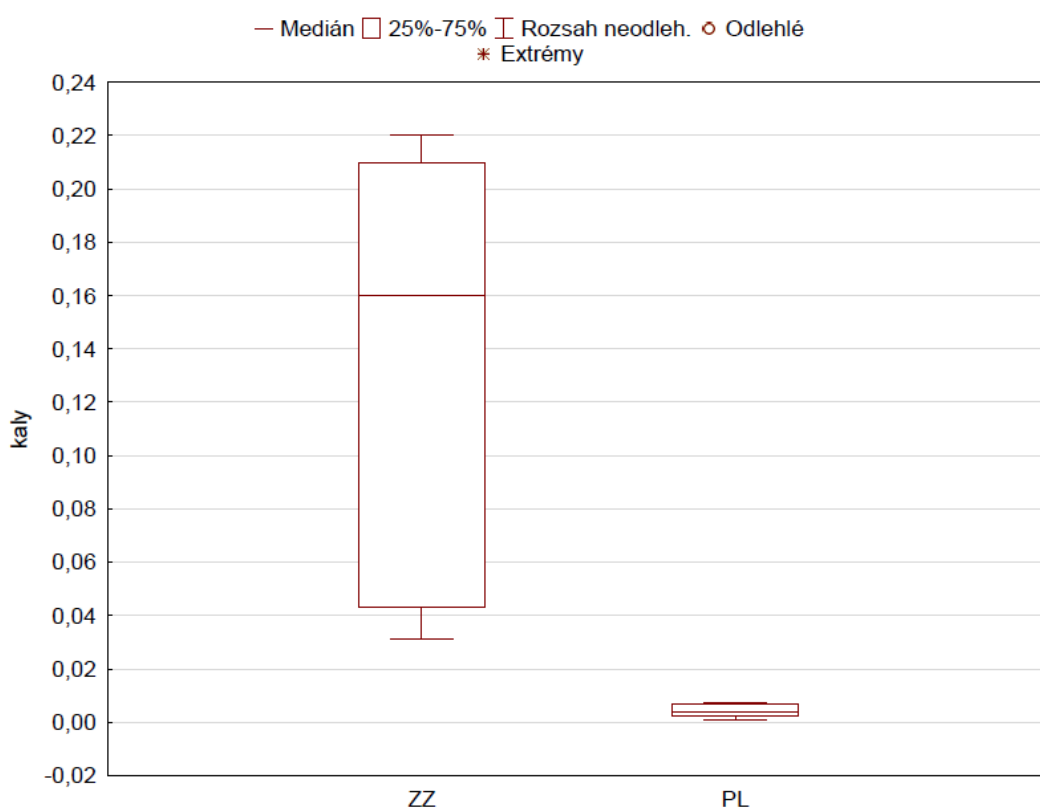
**Obrázek 12** Obsah Pt v kalech ČOV ZZ a z městských ČOV

V odpadním kalu ze ZZ je obsah Pt mnohem vyšší než u pozad'ových lokalit, jak je zřejmé z tabulky 22, nejvyšší hodnoty byly naměřeny ve ZZ, kde není dodržována bezpečná praxe s cytostatiky a dochází ke kontaminaci pracovního prostředí a vnějšího prostředí Pt pocházející z cytostatik Pt řady a zároveň je zde většina onkologických pacientů dlouhodobě hospitalizována.

**Tabulka 22 Obsahy Pt ve vzorcích odpadních kalů**

místo odběru	obsah Pt mg.kg <sup>-1</sup>	místo odběru	obsah Pt mg.kg <sup>-1</sup>
Zdravotnické zařízení 1	0,19	Pozad'ové lokality	0,0073
Zdravotnické zařízení 1	0,22	Pozad'ové lokality	0,0039
Zdravotnické zařízení 3	0,21	Pozad'ové lokality	0,0066
Zdravotnické zařízení 4	0,043	Pozad'ové lokality	0,003
Zdravotnické zařízení 5	0,031	Pozad'ové lokality	0,001
Zdravotnické zařízení 5	0,13	Pozad'ové lokality	0,0025
		Pozad'ové lokality	0,006
		Pozad'ové lokality	0,007
		Pozad'ové lokality	0,001

Danou skutečnost znázorňuje také graf na obrázku 13. Koncentrace Pt v kalech ČOV ZZ je významně vyšší oproti kalům městských ČOV. Medián je v případě ZZ 0,16, v případě pozad'ových lokalit pohybuje okolo 0.



**Obrázek 13 Boxplot – koncentrace Pt v kalech ČOV ZZ a pozad'ových ČOV**



## Testování hypotéz

H0: Koncentrace Pt v kalech ČOV zdravotnických zařízení = Koncentrace Pt v kalech městských ČOV (požadované lokality)

H1: Koncentrace Pt v kalech ČOV zdravotnických zařízení  $\neq$  Koncentrace Pt v kalech městských ČOV (požadované lokality)

Pro porovnání koncentrace Pt v kalech ČOV ze ZZ a z městských ČOV byl použit dvouvýběrový t test, který testuje, zda se liší hodnoty v rámci obou skupin. Metoda testuje nulovou hypotézu, skupiny měření se významně liší. Je-li hodnota signifikance menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními.

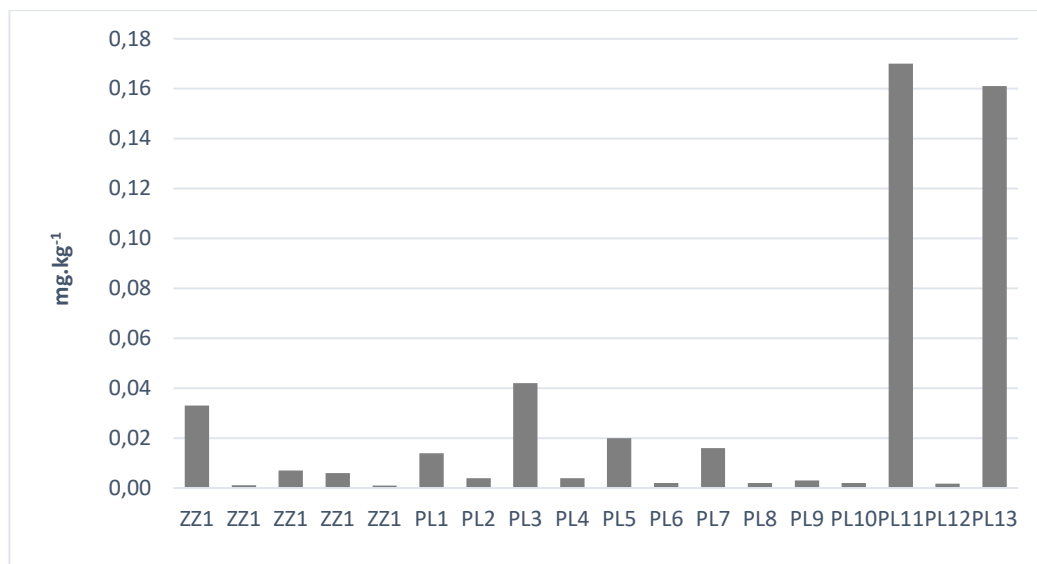
Z následující tabulky 23 je možno vyčíst, že hodnota signifikance (p) je 0,000316, což je signifikance menší než 0,05 a jedná se tedy o statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními.

T-tests; Grouping									
Group 1: ZZ									
Group 2: PL									
Variable	Mean ZZ	Mean PL	t-value	df	p	Valid N ZZ	Valid N PL	Std.Dev. ZZ	Std.Dev. PL
kaly	0,137333	0,004256	4,852499	13	0,000316	6	9	0,083842	0,002533

Tabulka 23 T test – koncentrace Pt v kalech ČOV

### 5.2.4 Kontaminace Pt v půdách

V rámci analýzy vybraných složek ŽP byla sledována také koncentrace Pt v půdách v okolí ZZ (0,001–0,007 mg.kg<sup>-1</sup> Pt) a městských aglomerací – požadovaných lokalit (cca 0,002 mg.kg<sup>-1</sup> Pt) viz graf na obrázku 14.



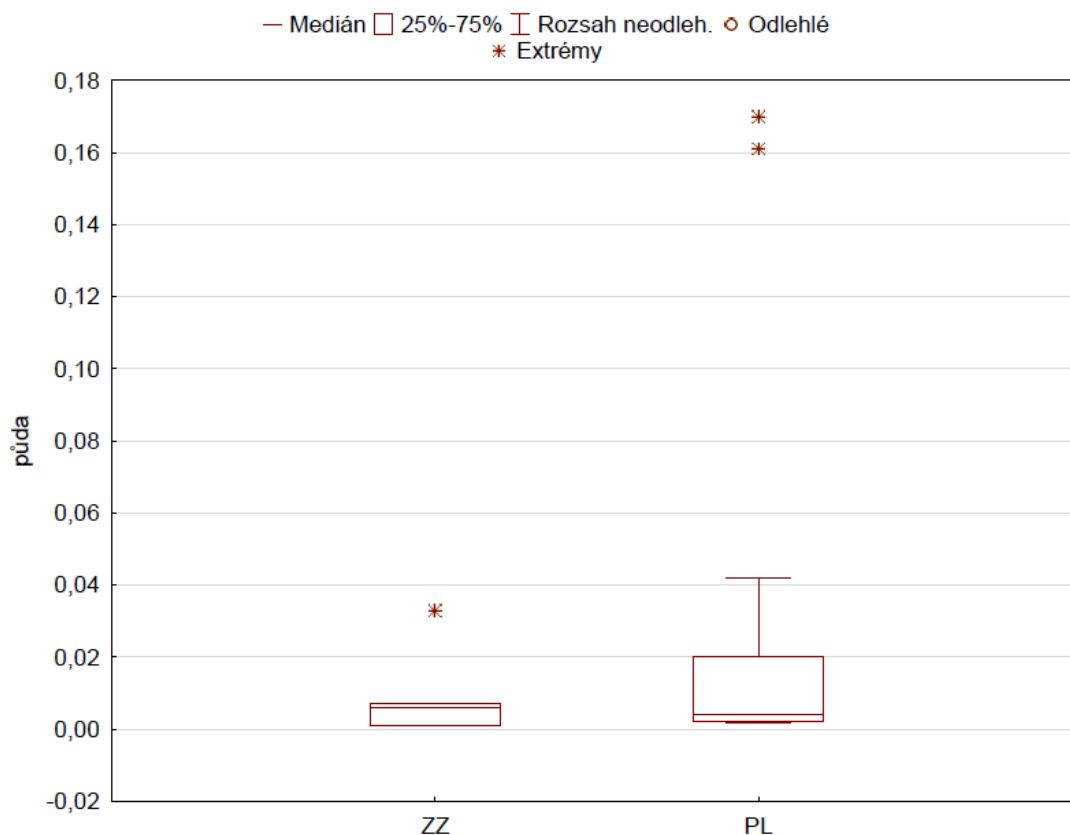
**Obrázek 14 Koncentrace Pt v půdách v mg.kg<sup>-1</sup>**

Nalezené koncentrace v zeminách okolí ZZ se pohybovaly v rozmezí pozad'ových hodnot. V městských aglomeracích byly hodnoty Pt v půdách nalezeny relativně vyšší než v okolí ZZ (0,002–0,17 mg.kg<sup>-1</sup> Pt), viz tabulka 24.

**Tabulka 24 Koncentrace Pt v půdách**

místo odběru	Pt mg.kg <sup>-1</sup>	místo odběru	Pt mg.kg <sup>-1</sup>
Zdravotnické zařízení 1	0,033	Pozad'ové lokality 1	0,014
Zdravotnické zařízení 1	0,0011	Pozad'ové lokality 2	0,004
Zdravotnické zařízení 1	0,007	Pozad'ové lokality 3	0,042
Zdravotnické zařízení 1	0,006	Pozad'ové lokality 4	0,004
Zdravotnické zařízení 1	0,001	Pozad'ové lokality 5	0,02
		Pozad'ové lokality 6	0,002
		Pozad'ové lokality 7	0,016
		Pozad'ové lokality 8	0,002
		Pozad'ové lokality 9	0,003
		Pozad'ové lokality 10	0,002
		Pozad'ové lokality 11	0,17
		Pozad'ové lokality 12	0,0017
		Pozad'ové lokality 13	0,161

Danou skutečnost znázorňuje také graf na obrázku 15. Koncentrace Pt v půdách ZZ se významně neliší oproti koncentracím Pt v půdách pozad'ových lokalit.



**Obrázek 15** Boxplot – koncentrace Pt v půdách

### Testování hypotéz

$H_0$ : Koncentrace Pt v půdách v ZZ = Koncentrace Pt v půdách pozad'ových lokalit

$H_0$ : Koncentrace Pt v půdách v ZZ  $\neq$  Koncentrace Pt v půdách pozad'ových lokalit

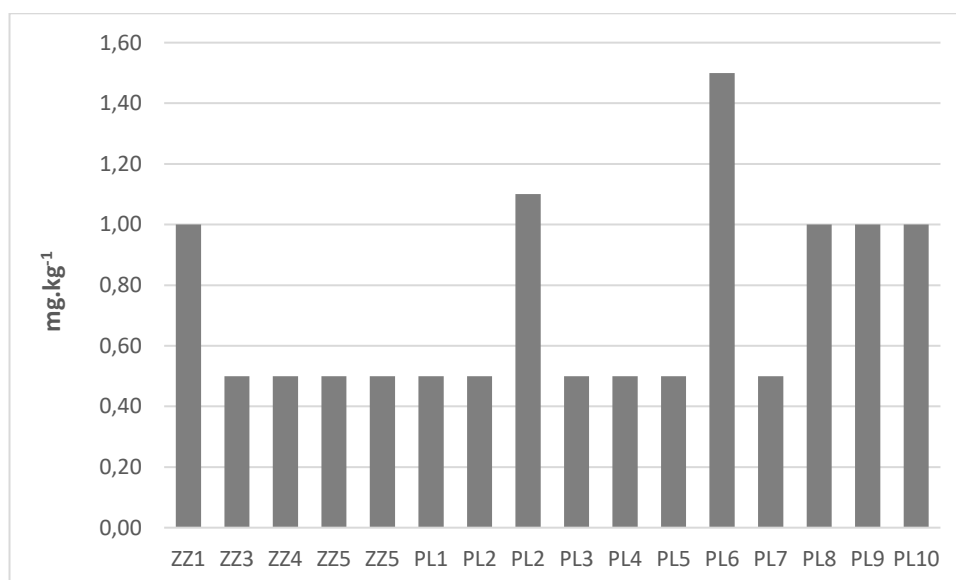
Pro porovnání koncentrace Pt v půdách v ZZ a v půdách pozad'ových lokalit byl použit dvouvýběrový t test, který testuje, zda se liší hodnoty v rámci obou skupin. Metoda testuje nulovou hypotézu, skupiny měření se významně liší. Je-li hodnota signifikance menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními. Z následující tabulky 25 je možno vyčíst, že hodnota signifikance (p) je 0,386250, což je signifikance vyšší hodnota než 0,05 a tudíž se neprokázaly statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními.

**Tabulka 25 T test – koncentrace Pt v půdách – t test**

T-tests; Grouping: Group 1: ZZ Group 2: PL									
Variable	Mean ZZ	Mean PL	t-value	df	p	Valid N ZZ	Valid N PL	Std.Dev. ZZ	Std.Dev. PL
půda	0,009620	0,033977	-0,890773	16	0,386250	5	13	0,013356	0,059502

### 5.2.5 Kontaminace Pt v odpadních vodách Pt

Hodnoty Pt v odpadních vodách ZZ se pohybují v rozmezí od  $< 0,005 \mu\text{g.l}^{-1}$  do  $1,5 \mu\text{g.l}^{-1}$ , což znázorňuje obrázek 16, ze kterého je jasně zřejmé, že v ZZ a v jejich okolí nebyly naměřeny vyšší hodnoty Pt pocházející z cytostatik Pt řady. Na pozadových lokalitách se kontaminace Pt prokázala také.



**Obrázek 16 Obsah Pt v odpadních vodách**

### Testování hypotéz

H0: Koncentrace Pt v odpadních vodách ZZ = Koncentrace Pt v odpadních vodách pozadových lokalit

H1: Koncentrace Pt v odpadních vodách ZZ  $\neq$  Koncentrace Pt v odpadních vodách pozadových lokalit

Pro porovnání koncentrace Pt v odpadních vodách ZZ a odpadních vodách pozad'ových lokalit byl použit dvouvýběrový t test (tabulka 26), který testuje, zda se liší hodnoty v rámci obou skupin. Metoda testuje nulovou hypotézu, skupiny měření se významně liší. Je-li hodnota signifikance menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními. Z následující tabulky 26 je možno vyčíst, že hodnota signifikance (p) je 0,310432, což je signifikance vyšší hodnoty než 0,05 a tudíž se neprokázaly statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními.

**Tabulka 26 T test – koncentrace Pt odpadních vodách**

Variable	T-tests;		t-value	df	p	Valid N ZZ	Valid N PL	Std.Dev. ZZ	Std.Dev. PL
	Mean ZZ	Mean PL							
odpadní vody	0,600000	0,781818	-1,05242	14	0,310432	5	11	0,223607	0,351620

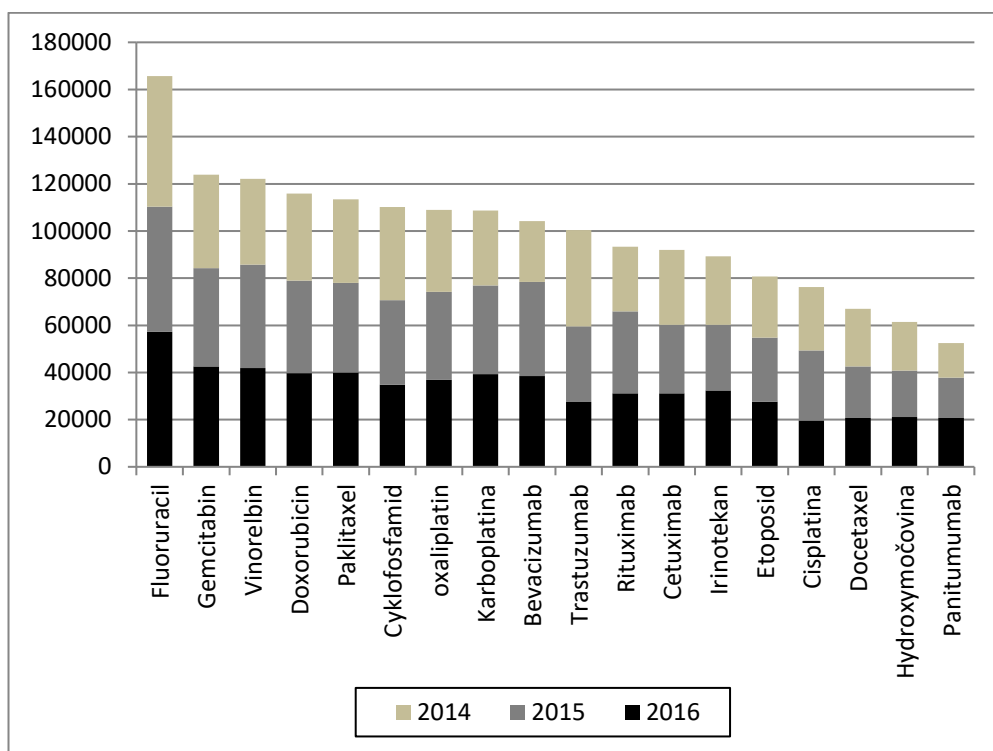
### 5.2.6 Kontaminace Pt v sedimentech a v dešť'ových usazovacích nádržích

Pro doplnění informací o kontaminaci ŽP Pt byly odebrány vzorky sedimentů z vodoteče blízko ZZ1 a dále z DUN. Koncentrace Pt ve vzorcích sedimentů z vodoteče blízke ZZ se pohybovaly v rozmezí od 0,0011 do 0,033 mg.kg<sup>-1</sup> Pt. Současně byly pro doplnění informací o kontaminaci ŽP Pt odebrány i vzorky z DUN, které zachycují hlavní podíl pevných znečišť'ujících látek obsažených v dešť'ových vodách spláchnutých z terénu a ze zpevněných ploch s nepropustným povrchem v městské zástavbě do dešť'ové kanalizace. Nalezené koncentrace odpovídaly koncentracím v půdách městských aglomerací (0,001 až 0,012 mg.kg<sup>-1</sup> Pt).

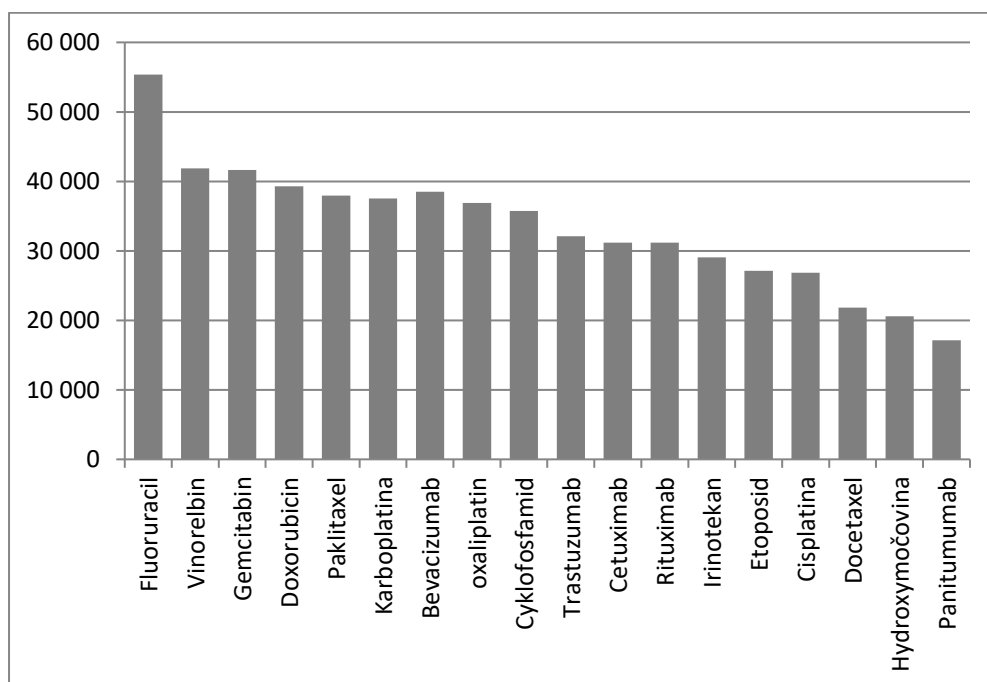
### 5.2.7 Spotřeba cytostatik v rámci ČR

Kontaminaci prostředí cytostatiky Pt řady potvrzuje i zvyšující se spotřeba cytostatik Pt řady. Na základě dodávaných cytostatik na trh ČR byla zhodnocena spotřeba cytostatik. Z dat poskytnutých Státním úřadem pro kontrolu léčiv (SÚKL) bylo provedeno vyhodnocení dodávaných cytostatik v ČR se zaměřením na cytostatika Pt řady – cisplatina, karboplatina a oxaliplatina od všech výrobců. Z grafu na obrázku 17 a 18 je patrné, že cytostatika Pt řady patří mezi častá léčiva podávaná onkologicky nemocným pacientům.

V ČR jsou cytostatika Pt řady jedny z nejrozšířenějších přípravků pro léčbu onkologických pacientů. Přesto jsou používány i další cytostatika ve značném množství.



Obrázek 17 Dodávka cytostatik v rámci ČR



Obrázek 18 Dodávka cytostatik v rámci ČR (medián 2014–2016)

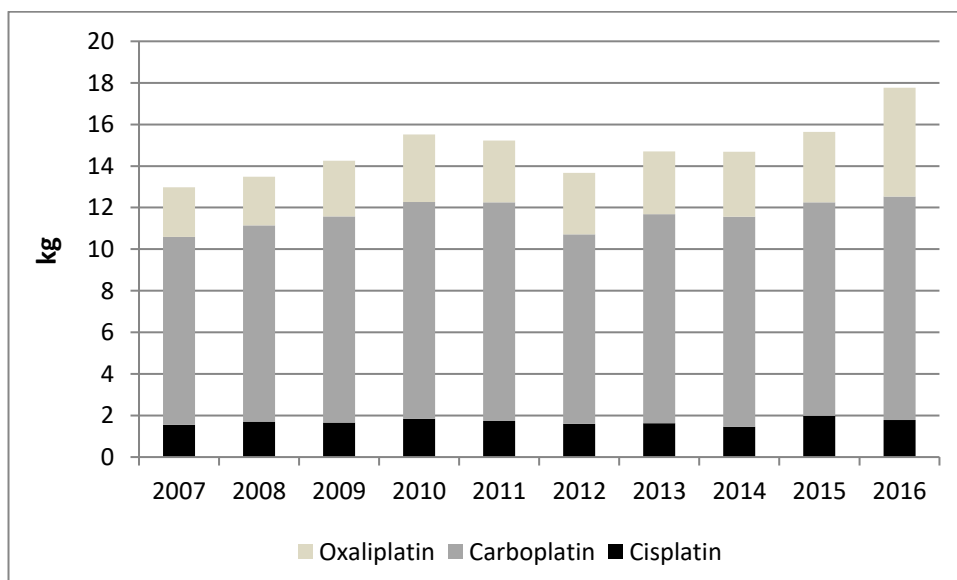
Z následující tabulky 27 je patrné, že spotřeba cytostatik Pt řady v posledních 10 letech kontinuálně vzrůstá.

**Tabulka 27 Dodávka cytostatik Pt řady v rámci ČR (2007–2016)**

<b>Rok</b>	<b>Cytostatika Pt řady</b>	<b>Kg</b>	<b>počet bal.</b>
<b>2007</b>	Cisplatin	1,5480	43 608
	Carboplatin	9,0382	37 816
	Oxaliplatin	2,3989	29 698
<b>2008</b>	Cisplatin	1,7071	49 804
	Carboplatin	9,4384	38 868
	Oxaliplatin	2,3477	29 563
<b>2009</b>	Cisplatin	1,6605	45 982
	Carboplatin	9,9181	41 229
	Oxaliplatin	2,6775	32 221
<b>2010</b>	Cisplatin	1,8407	49 145
	Carboplatin	10,4274	40 937
	Oxaliplatin	3,2442	36 485
<b>2011</b>	Cisplatin	1,7324	47 275
	Carboplatin	10,5240	38 496
	Oxaliplatin	2,9773	35 059
<b>2012</b>	Cisplatin	1,5933	35 808
	Carboplatin	9,1279	33 114
	Oxaliplatin	2,9501	34 303
<b>2013</b>	Cisplatin	1,6288	43 352
	Carboplatin	10,0569	33 908
	Oxaliplatin	3,0099	35 997

	Cisplatin	1,4561	26 855
<b>2014</b>	Carboplatin	10,1107	31 772
	Oxaliplatin	3,1175	34 698
	Cisplatin	1,9786	29 702
<b>2015</b>	Carboplatin	10,2715	37 546
	Oxaliplatin	3,3950	37 324
	Cisplatin	1,7809	19 651
<b>2016</b>	Carboplatin	10,7534	39 330
	Oxaliplatin	5,2285	36 885

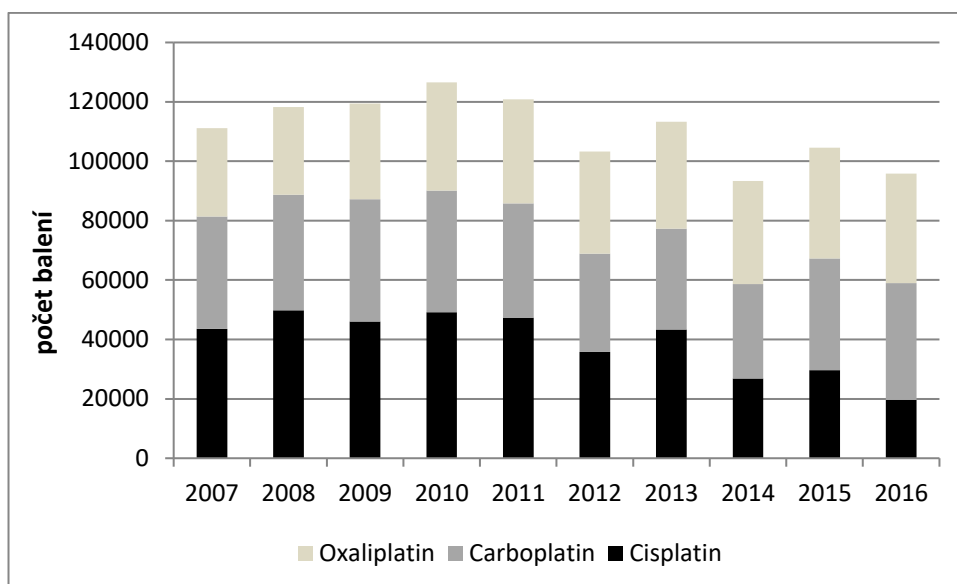
Na následujícím obrázku 19 je znázorněna spotřeba cytostatik Pt řady v posledních 10 letech, tzn. v letech 2007–2016 v přepočtu na kilogramy. Přestože jsou nové možnosti a metody léčby nádorových onemocnění, spotřeba cytostatik Pt řady je spíše konstantní a má tendence k růstu.



**Obrázek 19** Dodávka cytostatik Pt řady (v kg) v rámci ČR (2007–2016)



Na následujícím obrázku 20 je znázorněna spotřeba cytostatik Pt řady v posledních 10 letech, tzn. v letech 2007–2016, v přepočtu na počet balení.



**Obrázek 20** Dodávka cytostatik Pt řady (v počtech balení) v rámci ČR (2007–2016)

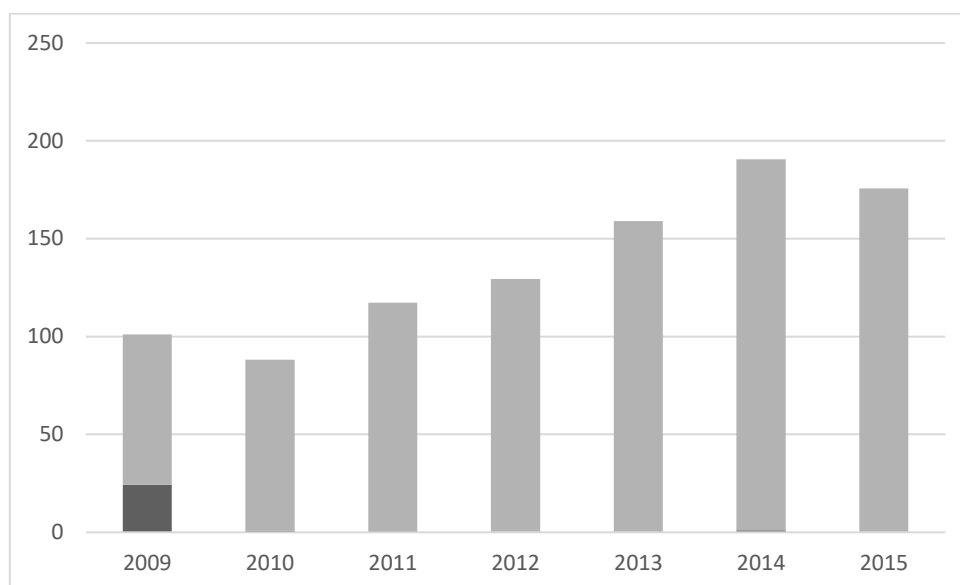
### 5.2.8 Nakládání s odpady z cytostatik

Dle údajů z ISOH byla vyhodnocena produkce odpadů kat. č. 18 01 08 Nepoužitelná cytostatika (zdravotnické odpady) a odpadů kat. č. 18 02 07 Nepoužitelná cytostatika (veterinární odpady). Z následující tabulky 28 je vidět zvyšující se trend vyprodukovaných odpadů – nepoužitelných cytostatik v letech 2009–2015.

**Tabulka 28** Produkce odpadů kat. č. 18 01 08 a 18 02 07 (nepoužitelná cytostatika)

Rok	Produkce 18 01 08 (kg)	Produkce 18 02 07 (kg)
2009	76,83	24,2
2010	87,3	0,89
2011	116,66	0,61
2012	129,22	0,19
2013	159,02	0,04
2014	189,66	0,96
2015	175,38	0,22

Ze zjištěných dat jednoznačně vyplývá, že se zvyšuje produkce nepoužitelných cytostatik ze zdravotní a veterinární péče. Tento trend znázorňuje graf na obrázku 21.



**Obrázek 21** produkce odpadů kat. č. 18 01 08 a 18 02 07 (nepoužitelná cytostatika)

### **5.2.9 Vyhodnocení kontaminace pracovního prostředí zdravotnických zařízení cytostatiky platinové řady**

Výsledky pilotní studie vybraných složek ŽP ukazují na kontaminaci ŽP Pt. Platina se z cytostatik do ŽP dostává z těla pacientů především močí. V první fázi jdou cytostatika do odpadních vod a následně mohou kontaminovat další složky ŽP. Dále se mohou rezidua cytostatik dostat do ŽP také v důsledku kontaminace pracovního prostředí cytostatiky při nesprávné manipulaci, zejména při nevhodném způsobu přípravy cytostatik a při nedodržování bezpečné manipulace s těmito nebezpečnými látkami.

## 6 Diskuze

S nárůstem počtu onkologických onemocnění se také zvyšuje expozice cytostatik zdravotnického personálu. Práce s cytostatiky je charakterizována jako riziková vzhledem k nebezpečným vlastnostem těchto léčiv. Cytostatika jako chemické látky s karcinogenními účinky se řadí mezi faktory s bezprahovým účinkem, u těchto látek nelze definovat bezpečnou míru expozice, která by neohrožovala zdraví ovlivněných osob. Na kontaminaci pracovního prostředí takto působícími látkami se přijímá názor, že expozice zasažených osob by měla být snížena na co nejnižší reálně možnou úroveň a měla by být dodržována bezpečná a správná praxe nakládání s cytostatiky, jak uvádí např. Abeloff et al. (1995) a Connor et McDiarmid (2006).

Při analýze pracovního prostředí (kapitola 5.2.1) bylo zjištěno, že ve ZZ1 jsou cytostatika připravována v laboratorní digestoři, která neodpovídá parametrům kladeným na bezpečnost práce, a navíc nebyla plně funkční. V digestoři se navíc nacházely jednorázové pomůcky a další zdravotnický materiál, který byl při každé přípravě cytostatik exponován, čímž docházelo k jednoznačné kontaminaci cytostatiky. Dále bylo zjištěno, že nejsou dodržována další bezpečnostní opatření – např. vhodná páková vodovodní baterie. Na pracovišti byla používána zastaralá kohoutková baterie. Pro použití je nutné otočit kohoutkem – tzn. jednoznačná kontaminace kohoutku při používání a v případě nutnosti rychlého použití, např. polítky cytostatiky, je rychlá reakce nemožná. Výše uvedeným skutečnostem odpovídaly i výsledky analýzy pracovního prostředí – ve ZZ1 byly nalezeny významně vyšší hodnoty kontaminace Pt než ve ZZ2 a ZZ3, kde probíhá příprava cytostatik v bezpečnostních izolátorech. Zároveň ZZ2 a ZZ3 odpovídalo správné bezpečné praxi manipulace s cytostatiky, zdravotnický personál byl dostatečně proškolen a byla mu známa rizika nakládání s cytostatiky. Pouze vzhledem k velkému počtu pacientů byla v některých případech bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky dodržována v ZZ3 nedostatečně. Bezpečné a správné nakládání s cytostatiky je v některých případech podceňováno, protože si zdravotničtí pracovníci neuvědomují dostatečně možná zdravotní rizika. Např. ze studie Skova et al. (1992) vyplývá, že u sester onkologických oddělení (z let 1943–1987), v době, kdy ještě nebyla v takovém měřítku jako dnes řešena bezpečnost práce, byla vyšší incidence některých onemocnění (např. u leukémie

o 11 %, u Hodgkinova lymfomu o 9 % a u rakoviny lymfatických a hematopoetických tkání o 6 %) v důsledku expozice cytostatiky.

Z výsledků analýzy kontaminace pracovního prostředí cytostatiky Pt řady bylo zjištěno, že pravděpodobnost kontaktu s cytostatiky je spojena v podstatě se všemi činnostmi, ve kterých je manipulováno s cytostatiky, tzn. od jejich přípravy a ředění, až po aplikaci pacientům. Kontaminace cytostatiky byla výsledky doložena na všech pracovištích začleněných do přípravy nebo aplikace cytostatik. Kontaminace cytostatiky Pt řady byla prokázána na podlahách, pracovních pultech, na počítačových klávesnicích, použitých ochranných rukavicích, ložním prádle pacientů, na obalech léčivých přípravků odebíraných od výrobců apod. K obdobným výsledkům stran kontaminace pracovního prostředí cytostatiky dospěli v řadě svých studií Nygren et al. (1997), Connor et al. (1999), Kromhout et al. (2000) Fransman et al. (2004), Connor et al. (2005), Mason et al. (2005) a Fransman et al. (2007). Dle těchto studií se rezidua cytostatik běžně nalézají při následujících pracovních činnostech: rozpouštění, ředění a transport léčiv do konkrétních aplikačních forem, vytlačování vzduchu z injekčních stříkaček s obsahem cytostatik; intramuskulární, subkutánní i intravenózní; aplikace infusních setů, jejich odpojování po ukončení aplikace; manipulace s obaly od cytostatik (krabičky, vialky, infusní vaky), sanitace prostor sloužících pro přípravu a aplikaci cytostatik, manipulace s pacienty, jejich exkremty či ložním prádlem, manipulace s odpadem vznikajícím při přípravě a aplikaci cytostatik, provádění některých speciálních operativních typů aplikace (např. intraperitoneální podání cytostatik), odstranění cytostatik s prošlou expirační lhůtou, odkládání a odstranění použitých ochranných prostředků a pomůcek. Mimo výše uvedené expoziční cesty se často uvádí ještě jedna další, a ta souvisí s příjmem kontaminantů otevřenými ranami způsobenými při poranění kontaminovanou injekční jehlou během přípravy cytostatik nebo při poranění během odstraňování drobných havárií spojených s únikem cytostatik do prostředí. Úroveň kontaminace vzrůstá s nedostatečným technickým zařízením a to především příprava cytostatik – rozpouštění, ředění a transport léčiv do konkrétních aplikačních forem.

Zároveň biologický monitoring moči sester jednoznačně prokázal souvislost mezi kontaminací pracovního prostředí cytostatiky Pt řady a obsahu Pt v moči zdravotnického personálu. V rámci disertační práce bylo zjištěno, že v moči zdravotnických pracovníků ve ZZ1, kde není dodržována bezpečná a správná manipulace s cytostatiky byly nalezeny mnohem vyšší hodnoty Pt jako markeru expozice cytostatiky Pt řady. V ZZ1 byly hodnoty až  $2,35 \mu\text{gPt.l}^{-1}$ . Oproti tomu u zdravotnických pracovníků ZZ2, kde je dodržována bezpečná a správná praxe nakládání s cytostatiky, byly nalezeny hodnoty Pt v moči řádově nižší v maximální výši  $0,086 \mu\text{gPt.l}^{-1}$ . Obdobnou studii řešili Mason et al. (2005) ve které se zaměřili na expozici pracovníků cytostatiky. Dospěli k obdobným výsledkům, byla potvrzena kontaminace pracovního prostředí Pt a zároveň se u pracovníků vyskytly koncentrace cytostatik při odběrech moči. Nejvyšší koncentrace  $9,6\text{--}26,3 \text{ g.kg}^{-1}$  se zde ukázala u cytostatik Pt řady.

Vzhledem k tomu, že byla prokázána kontaminace pracovního prostředí cytostatiky a zároveň chybí limitní hodnoty kontaminace rezidui cytostatik, je nutné zavedení pravidelného monitoringu koncentrací cytostatik v prostředí jako nástroje pro ověření míry kontaminace pracovního prostředí ZZ, ve kterých se používají cytostatika. Odráška et al. (2010) ve své studii zmiňují, že díky pravidelnému sledování bude možné na jednotlivých pracovištích provést kontrolu účinnosti bezpečnostních opatření používaných k omezení úniku cytostatik do prostředí a zároveň tak omezení expozice zdravotnického personálu cytostatikům.

Connor et al. (2005) říká, že profesní expozice cytostatikům je velice složitá komplexní problematika, vzhledem k tomu, že cytostatika jsou látky s bezprahovým účinkem, které jsou nejčastěji zdravotnickým personálem přijímány dermální cestou a často dochází ke kombinované expozici směsi více různých nebezpečných látek. Vzhledem k informacím o toxicitě a chování cytostatik v organismu je velice složité nastavit hygienické limity pro expozici těmto látkám. Na tuto skutečnost poukazuje i disertační práce. V současné době řízení rizik práce s cytostatiky vychází z principu předběžné opatrnosti, který je založen na dosažení co možná nejnižší možné kontaminace prostředí cytostatiky a zároveň nejnižší expozici pracovníků těmito látkami. Navíc je možné konstatovat, že data o kontaminaci prostředí cytostatiky umožní plánování a přijímání nových opatření při práci s těmito látkami. Pravidelný

monitoring kontaminace prostředí cytostatiky lze považovat za praktický nástroj pro plnění nařízení vlády č. 361/2007 Sb., které stanovuje povinnost zavést vhodné analytické postupy pro měření chemických karcinogenů v pracovním prostředí a naplnění zákona č. 309/2006 Sb., který nařizuje zaměstnavateli pravidelně zjišťovat a kontrolovat hodnoty rizikových faktorů.

Na základě dostupných studií o diskutované problematice, lze navrhnout limity, které jsou vzhledem k aktuálně používaným opatřením pro zabezpečení ochrany zdraví pracovníků reálně dosažitelné. Zároveň je možné tímto způsobem vyvinout tlak na pracoviště s nejvyššími hladinami kontaminace, aby díky bezpečné a správné praxi manipulace s cytostatiky snížily kontaminaci pracovního prostředí svých ZZ na úroveň ostatních pracovišť, tedy na minimum. Tento princip byl navržen například v Německu dle studie Schierla et al. (2009). Ve studii byly navrženy limity pro kontaminaci Pt a 5-fluoracilem, limity byly odvozeny od hodnoty 75. percentilu koncentrací zjištěných v rámci provedené studie, ve které bylo zkoumáno celkem více než 100 vybraných míst nemocničních lékáren. Obdobný postup byl použit i v rámci studie popisované Odráškou et al. (2013, 2014), kdy bylo analyzováno celkem 330 vzorků na obsah cyklofosfamidu a 239 vzorků na obsah Pt. Výsledné doporučené limity také odpovídaly 75. percentilu průměrné kontaminace jednotlivých pracovišť. Limit (horní kvartil) pro sklad cytostatik byl stanoven na  $4 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  a pro přípravnu cytostatik na  $11,6 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$ . V rámci disertační práce byl pro přípravnu cytostatik uveden průměrný 75. percentil ze všech měření v rámci 3 ZZ v hodnotě  $130 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  (v přepočtu z  $13,00 \text{ ng Pt/stěr}$ ). Tato hodnota je velice vysoká a není ji možné z hygienického hlediska akceptovat vzhledem k tomu, že jsou zde zahrnuty i výsledky měření v ZZ1, kde není dodržována bezpečná a správná praxe a kde docházelo ke značně vysoké kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky Pt řady (viz kapitola 5.1.3). Pokud by však za limitní hodnotu byl zvolen 75. percentil z měření v ZZ, kde jsou dodržována všechna bezpečnostní opatření a kde není porušována bezpečná a správná manipulace s cytostatiky, tzn. v ZZ2, tak by limitní hodnota byla  $6,7 \text{ pg}\cdot\text{cm}^{-2}$  (v přepočtu z  $0,67 \text{ ng Pt/stěr}$ ). Tato hodnota odpovídá i výsledkům vyhodnoceným ve studiích Odráškou et al. (2013, 2014). Lze tedy konstatovat, že nezbytným předpokladem pro stanovení limitů je vycházet z analýzy měření na

pracovištích, kde jsou dodržována všechna kritéria pro bezpečnou a správnou praxi pro nakládání s cytostatiky.

V rámci analýzy vybraných složek ŽP bylo zjišťováno zatížení prostředí Pt pocházející z cytostatik Pt řady. S nejvyššími hodnotami Pt kovů se setkáváme v odpadních vodách a v čistírenských kalech, které mají vysokou sorpční schopnost. Studií zaměřenou na odpadní vody a kaly, které obsahují Pt z vyloučených cytostatik (cisplatiny a karboplatiny) se zabývali Kümmerer et Helmers (1997). Koncentrace Pt v kalech ZZ byly přibližně 0,000038–0,000176 mg.kg<sup>-1</sup> Pt. Koncentrace Pt vypočítané z údajů o roční spotřebě cytostatik by se měly pohybovat v rozsahu 0,00011–0,00021 mg.kg<sup>-1</sup> Pt, což odpovídá naměřeným hodnotám. Obsahy Pt v kalech naměřené v rámci disertační práce se pohybovaly ve ZZ v rozmezí hodnot 0,031–0,22 mg.kg<sup>-1</sup> Pt a 0,001–0,012 mg.kg<sup>-1</sup> Pt v kalech pocházejících z městských ČOV, z čehož je zřejmé, že se jedná o hodnoty vyšší o 1-2 řády než v německé studii.

Výsledky relativně srovnatelné s hodnotami zjištěnými v rámci disertační práce byly publikovány Kümmererem et al. (1999), Marquardtem et al. (1999) a Kümmererem (2001). Jednalo se o studie zaměřené na 5 evropských ZZ provádějících léčbu cytostatiky Pt řady. Byly sledovány emise Pt v odpadních vodách, které emitují Pt ze ZZ do vodního prostředí (Rakousku, Belgii, Nizozemí, Německu a Itálii). Emise Pt pocházející z léčby cytostatiky byly porovnány s hrubým odhadem emisí z aut. Průměrné koncentrace v odpadních vodách ZZ se dle autorů pohybovaly přibližně <0,010–0,601 µg.l<sup>-1</sup> a denní průměrné koncentrace by se měly pohybovat v rozsahu od <0,010–0,710 µg.l<sup>-1</sup> Pt. Oproti tomu výsledky disertační práce ukazují na kontaminaci odpadních vod Pt v rozmezí <0,005–1,5 µg.l<sup>-1</sup>. Oproti tomu ve studiích Kümmerera et al. (1999), Lenze et al. (2005) a Kummerera (2001) se úrovně koncentrací Pt pohybovaly v mnohem vyšších hodnotách, a to v rozmezí od 4,7 do 145 mg.l<sup>-1</sup>. V porovnání s emisemi Pt z jiných zdrojů bylo potvrzeno, že jsou odpadní vody z nemocnic méně důležitým zdrojem Pt. Dle studie Zereiniho et Alta z roku 2000 se v odpadních vodách shromažďuje až 50 % Pt emitované z automobilů, přičemž 30 % čistírenských kalů končí na polích jako hnojiva a 70 % se ukládá jako odpad nebo se spaluje, což znamená pro ŽP další zdroj emisí Pt.

Analýza kontaminace vybraných složek ŽP zaměřená na koncentrace Pt v půdách ukázala, že v okolí ZZ1 byla Pt v rozmezí 0,001–0,007 mg.kg<sup>-1</sup> a v městských aglomeracích (pozařované lokality) v hodnotách 0,002–0,17 mg.kg<sup>-1</sup> Pt), viz kapitola 5.2.3. Uvedené výsledky odpovídají hodnotám naměřeným v rámci studií Faraga et al. (1996) a Birke et al. (2017), kdy byly zjištěny koncentrace Pt v půdě v rozmezí 0,0003–0,008 mg.kg<sup>-1</sup> a v prachu 0,00042–0,0298 mg.kg<sup>-1</sup>. Studie poukazují na zvyšování se koncentrací Pt v půdách vzhledem k rozšíření dopravy a automobilových akumulátorů. Nejvíce analýz vzorků půdy a silničního prachu stran Pt kovů v půdách a silničním prachu se uskutečnilo v Německu, např. v rámci studií Alta et al. (1997), Wichmanna et al. (2007) a Silwana et al. (2016). Průměrný obsah Pt v půdě byl 0,01 mg.kg<sup>-1</sup>, hodnoty Pt v silničním prachu se pohybovaly v rozmezí 0,0006–0,13 mg.kg<sup>-1</sup>, což zhruba odpovídá koncentracím naměřeným v rámci disertační práce v půdách pozařovaných lokalit. V České republice byly studie zaměřené na odběr vzorků půdy provedeny v lokalitách zatížených a ovlivněných dopravou. Dle Sikorové (2012) se ve vzorcích půdy, které byly odebrány v Praze a podél dálnice D1 na trase Praha – Brno, nacházely koncentrace Pt v hodnotách 0,0119 až 0,01904 mg.kg<sup>-1</sup>, což řádově odpovídá hodnotám Pt v městských aglomeracích naměřených v rámci disertační práce. Hodnoty kontaminace Pt půdy v okolí ZZ1 vycházejí nižší, než jsou poznatky vycházející z údajů studií zaměřených na městské aglomerace, a je to dáno tím, že ZZ1 není v lokalitě přímo zatížené dopravou.

Přestože byla prokázána kontaminace kalů z ČOV platinou v bezprostředním okolí ZZ, tzn. tam, kde jsou pacientům aplikována cytostatika, nemůžeme ZZ považovat za nejvýznamnější zdroj kontaminace ŽP Pt. Jedním důvodem je zatížení prostředí Pt pocházející z dopravy – z automobilových katalyzátorů, celkově tvoří až 85 % kontaminace prostředí, což potvrzuje ve své studii i Colombo et al. (2008). Druhým důvodem je fakt, že ke kontaminaci odpadních vod Pt dochází při ambulantním podávání cytostatik, kdy jsou pacientům podávána cytostatika a oni následně odchází do domácí péče. V případě cytostatik Pt řady je Pt uvolňována v rozmezí 24 hod až 5 dní, kdy jsou rezidua cytostatik Pt řady až z 90 % vyloučena močí pacienta (Chu et DeVita 2008). V praxi jde o to, že až 95 % pacientů je léčeno ambulantně, kteří po aplikaci cytostatik odcházejí domů a Pt se dostává do městských ČOV.



Při ambulantní onkologické léčbě je zde vysoká pravděpodobnost kontaminace ŽP Pt prostřednictvím moči pacientů, která odchází do městských odpadních vod. Vzniká tak etický problém. Na jedné straně by bylo vhodné, aby byli pacienti hospitalizováni ve ZZ, a tudíž by se moč pacientů dostávala do ČOV v místě ZZ, kde je před vypuštěním odpadní voda předčištěna. Na druhou stranu je samozřejmé, že je upřednostňována ambulantní péče pacientů vzhledem k psychickému zdraví pacientů, kdy je z psychologického hlediska pro onkologické pacienty snazší léčbu trávit v pohodlí domova, pokud jim to jejich zdravotní stav dovolí.

Platina vylučovaná močí pacientů s onkologickou léčbou cytostatiky Pt řady je zdrojem kontaminace ŽP, který není dostatečně řešen, přestože existují možnosti, jak kontaminaci zabránit. Jednou z možností je záchyt Pt přes sorpční činidlo. V letech 2009 až 2011 probíhal výzkumný úkol MPO VaV TIP s č. FR-TI1/494 a s názvem „Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace“, který měl za úkol výzkum média, který by fungoval na způsobu záchytu metabolitů Pt, a tím zabránil kontaminaci odpadních vod Pt pocházející z cytostatik Pt řady. Do této chvíle však není v ČR zaveden v praxi žádný systém na zachycení reziduí cytostatik Pt řady.

Stanovení sloučenin Pt a sledování jejich obsahů v různých složkách ŽP se stává nezbytné vzhledem k prudkému nárůstu depozitu těchto prvků v ŽP a k možným negativním rizikům pro zdraví a ŽP. Ačkoliv v mnoha státech již existuje relativně dobrá představa o koncentracích Pt, Pd a Rh v jednotlivých složkách ŽP, v České republice je této problematice věnována pozornost až v několika posledních letech a data podávající komplexní přehled stále chybí. Hodnocení expozice má důležitou roli při posuzování významu zdrojů kontaminace, transportu, rozvoje a konečného výsledku efektu škodlivé látky. Výzkumné projekty, které jsou zaměřené na environmentální a zdravotní rizika reziduí cytostatik Pt řady v pracovním a životním prostředí jsou tak nezbytné pro řešení preventivních opatření pro zdraví a eliminace zátěže ŽP škodlivými polutanty.

Dále je také nutné si uvědomit, že cytostatika Pt řady jsou pouze jedny z mnoha cytostatik, které jsou používány k léčbě nádorových onemocnění. Také další cytostatika, např. cyklofosfamid mají karcinogenní a jiné nebezpečné vlastnosti. Potenciální zdravotní a ekologická rizika cytostatik jsou mnohonásobně vyšší, vzhledem k tomu, že dochází k expozici zdravotnického personálu a kontaminaci ŽP i dalšími látkami.

## 7 Závěr

Platina byla vyhodnocena jako vhodný marker kontaminace prostředí cytostatiky Pt řady. Na základě získaných dat a kritické analýzy současného stavu poznání zdravotních a ekologických rizik plynoucích z kontaminace vybraných složek pracovního a životního prostředí Pt bylo v rámci práce provedeno porovnání vlivu bezpečné manipulace s cytostatiky na kontaminaci prostředí rezidui cytostatik Pt řady. Na základě získaných údajů byla vyhodnocena zdravotní a ekologická rizika reziduí cytostatik Pt řady v rámci pracovního a vybraných složek životního prostředí.

Na základě ANOVA F-testu bylo zjištěno, že jednotlivá ZZ se dle kontaminace Pt liší. Podle nejvyššího průměrného pořadí u ZZ1 (přípravna cytostatik, místnost zdravotnického personálu, pokoj pacientů a zdravotnický personál – přípravna cytostatik) usuzujeme na nejvyšší koncentrace Pt právě u tohoto zařízení. Výsledné hodnoty K-W testu vyšly až na jediný případ nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy zamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a přijímáme  $H_1$  – ZZ se tedy dle kontaminace Pt v přípravně cytostatik liší. Pouze v případě kontaminace Pt zdravotnického personálu - přípravna cytostatik vyšla sice výsledná hodnota vyšší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % tedy nezamítáme nulovou hypotézu  $H_0$  a zdravotnická zařízení se tedy dle kontaminace Pt v přípravně cytostatik statisticky významně neliší. Přesto podle nejvyššího průměrného pořadí u ZZ1 usuzujeme na nejvyšší koncentrace Pt právě u tohoto zařízení. Dosažená tvrzení jsou v souladu s popisnými statistikami a boxploty (viz kapitoly 5.1.3 až 5.1.7). Zároveň z biologického monitoringu moči zdravotnického personálu jasně vyplývá (kapitola 5.1.8), že v moči zdravotnického personálu ve ZZ1 jsou hodnoty řádově vyšší (0,027–2,35  $\mu\text{gPt/l}$ ) než v ostatních ZZ (0,01–0,086  $\mu\text{gPt/l}$ ). Výše zmíněné výsledky odpovídají míře dodržování bezpečné praxe manipulace s cytostatiky. Ve ZZ1, kde ve značné míře nejsou dodržována základní bezpečnostní opatření pro práci s cytostatiky, nejsou zde dostatečně používány ochranné pomůcky a zdravotnický personál není dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky a poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy, byla zjištěna signifikantně vyšší kontaminace prostředí Pt, zatímco v ZZ, kde je kladen důraz na správnou a bezpečnou manipulaci s cytostatiky, ochranné pomůcky jsou používány správným způsobem a zdravotnický

personál je dostatečně proškolen o problematice nakládání s cytostatiky a poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivými přípravky a příprava cytostatik zde probíhala v bezpečnostních boxech bez rizika úniku aerosolů cytostatik do okolního prostředí, byla kontaminace pracovního prostředí Pt významně nižší.

Na základě 2-výběrového T testu bylo zjištěno, že v případě vyhodnocení kontaminace Pt v kalech (kapitola 5.2.2) je hodnota signifikance ( $p$ ) nižší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05, jedná se tedy o statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními v případě ZZ a pozadových lokalit. Koncentrace Pt v kalech ČOV ZZ byla řádově vyšší než v případě kalů městských ČOV pozadových lokalit. V případě vyhodnocení kontaminace Pt v půdách a odpadních vodách (kapitola 5.2.3 a 5.2.4) je hodnota signifikance ( $p$ ) vyšší než zvolená hladina spolehlivosti 0,05, nejedná se tedy o signifikantně statisticky významné rozdílnosti mezi měřeními v případě ZZ a pozadových lokalit. Je nutné počítat s Pt pocházející z aplikace cytostatik Pt řady, jako se zdrojem kontaminace ŽP, a to i vzhledem ke skutečnosti stále se zvyšujícího podílu ambulantní aplikace cytostatik. Za hlavní zdroj kontaminace půdy, městských odpadních vod a následně kalů městských ČOV lze však považovat dopravu. Ve slitinách spolu s Rh, Ir a Pd se Pt vyskytuje v automobilových katalyzátorech, a tak se dostává do ŽP.

Od doby zavedení automobilových katalyzátorů došlo, zejména na dopravu zatížených lokalitách, k významné distribuci a akumulaci Pt kovů v ŽP. Přestože byly automobilové katalyzátory zavedeny za účelem omezování kontaminace ovzduší škodlivými polutanty, jejich použití může samo o sobě představovat významný zdroj znečištění ŽP. V úvahu musí být brány i další možné zdroje kontaminace ŽP Pt kovy. Podstatným zdrojem jsou cytostatika Pt řady. Do odpadního systému a městské kanalizace se běžně dostává Pt v exkrementech vylučovaných onkologickými pacienty, kteří jsou léčeni cytostatiky Pt řady. V současné lékařské praxi jsou často využívána cytostatika, s jejichž působením jsou spojeny závažné nežádoucí účinky. Jsou to látky, které mohou mít některé z vlastností, jako např.: karcinogenita, genotoxická, teratogenní apod. Nejpoužívanější skupinou cytostatik jsou právě cytostatika Pt řady a jejich uplatnění stále vzrůstá. Vzhledem k vysoké účinnosti těchto léčiv, ročnímu objemu a dynamice spotřeby tak může docházet ke kontaminaci pracovního a životního prostředí těmito látkami. Rizika pro pracovníky nakládající

s cytostatiky vznikají z dlouhodobé expozice nízkým dávkám v důsledku stopové kontaminace pracovního prostředí. Protože chybějí podklady pro kvantitativní stanovení přípustné meze expozice, kterou by bylo možné považovat za přijatelnou, je třeba učinit praktická preventivní opatření k minimalizaci expozice a dbát na to, aby byla ve ZZ dodržována bezpečná a správná praxe manipulace s cytostatiky, a zároveň aby byl veškerý personál, který přichází s těmito nebezpečnými látkami do styku, proškolen o problematice nakládání s cytostatiky a poučen o možných rizicích spojených s manipulací s těmito léčivy.

Práce je vysoce aktuální, poukazuje na zdravotní a ekologická rizika cytostatik a jejich metabolitů, které jsou zdrojem kontaminace životního a pracovního prostředí. Vede také k poznání migrace těchto látek v prostředí vzhledem k tomu, že je možné stanovení platiny považovat jako marker cytostatik Pt řady. Výsledky práce již byly a následně budou průběžně prezentovány na vybraných konferencích a publikovány v odborných vědeckých periodikách a zároveň jsou výsledky práce součástí výzkumného úkolu Ministerstva průmyslu a obchodu s č. FR-TI1/494 s názvem Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace.

## 8 Použitá literatura

1. **Abeloff M. D., Armitage J. O., Lichter A. S., Niederhuber J. E., 1995:** Clinical Oncology. Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo.
2. **Abraham J., Gulley J. L., Allegra C. J., 2010:** The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 662 s.
3. **Adamec V., Huzlík J., Libčinský R., Šucmanová M., 2006:** Organic and inorganic pollutants in urban aerosol. In: SETAC Europe 16th Annual Meeting: The Hague (The Netherlands), May 7-11, 2006, Brussels (Belgium): 228.
4. **Adamec V., Libčinský R., Huzlík J., Sikorová L., 2008:** Platinové kovy z mobilních zdrojů a jejich koncentrace v životním prostředí. In: 6. mezinárodní konference Dopravná infrastruktúra v mestách. Stavebná fakulta Žilinskej Univerzity, Centrum dopravního výzkumu Brno. Žilina: 76.
5. **Adamec V., Sáňka M., Šucmanová M., Schwarzová M.; Huzlík J.; Libčinský R., Effemberger K., 2007:** Obsahy kovů ze skupiny platiny v půdách intravilánu města Brna. Mikroelementy 2007, Kouty 3. – 5. 9. 2007, Český Těšín: 67.
6. **Alt F., Bambauer A., Hoppstock K, Mergler B, Tölg G., 1993:** Platinum traces in airborne particulate matter. Determination of whole content, particle size distribution and soluble platinum. Fresenius' Journal of Analytical Chemistry 346: 693–696.
7. **Anděl J., 1993:** Statistické metody. 1. vydání. Praha: MATFYZPRESS, 1993. 246 s.
8. **Artelt S., Koch H., König H. P., Levsen K., Rosner G., 1999:** Engine dynamometer experiments: platinum emissions from differently aged three-way catalytic converters. Atmospheric Environment 33: 3559–3567.
9. **Banýr J., 2002:** Chemie kovových prvků. Univerzita Karlova v Praze, Praha, 160 s.
10. **Barbante C., Veysseyre C., Ferrari C., Morel C., Capodaglio G., Cesmin P., Scaponi G., Bourton C., 2001:** Greenland Snow Evidence of Large Scale Atmospheric Contamination for Platinum, palladium and rhodium. Environmental Science & Technology 35/5: 835–839.

11. **Barefoot R. R., 1999:** Distribution and speciation of platinum group elements in environmental matrices. *Trends in analytical chemistry* 18/11: 702–707.
12. **Becker J. S., Bellis D., Staton I., McLeod C. W., Dombovari J., Becker J. S., 2000:** Determination of trace elements including platinum in tree bark by ICP mass spectrometry. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 368: 490–495.
13. **Bednářová I., Haasová V., Mikulášová H., Němcová B. et al., 2012:** Comparison of the effect of platinum on producers in aquatic environment. *Neuroendocrinology Letters*, 2012, 33: 107–112.
14. **Bencs L; Ravidra K; Van Grieken R., 2003:** Methods for the determination of platinum group elements originating from the abrasion of automotive catalytic converters. *Spectrochimica Acta Part B* 58: 1723–1755.
15. **Benedík J., Dušek L., 1993:** Sbíрка příkladů z biostatistiky. Nakladatelství KONVOJ, Brno.
16. **Birke M., Rauch U., Stummeyer J., Lorenz H. et al., 2017:** A review of platinum group element (PGE) geochemistry and a study of the changes of PGE contents in the topsoil of Berlin, Germany, between 1992 and 2013. *Journal of Geochemical Exploration*, 2017.
17. **Bobrowska-Grzesik E., Grossman A. J. C., Kluczka J., Trojanowska J., Zolotajkin M., 2013:** *Chemical Elements Compendium*. Edition ed., 223 s.
18. **Brezovšek P., Eleršek T., Filipič M., 2014:** Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. *Water research* 52: 168–177.
19. **Brouwers E. E. M., Huitema A. D. R., Bakker E. N., Douma J. W., Schimmel K. J. M., Van Weringh G., De Wolf P. J., Schellens J. H. M., Beijnen J. H., 2007:** Monitoring of platinum surfare contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry, *International Archives of Occupational and Environmental Health* 80: 689–699.
20. **Budíková M., Mikoláš Š., Lerch T., 2005:** *Základní statistické metody*. Vydání první. Brno: Masarykova univerzita. 180 s.
21. **Budíková M., Králová M., Maroš B., 2010:** *Průvodce základními statistickými metodami*. 1 vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., edice Expert, 272 s.

22. **Cardonick E. et Iacobucci A., 2004:** Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology* 5/5: 283–291.
23. **Casciato D. A. et Territo M. C., 2009:** Manual of clinical oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
24. **Castegnaro M., De Meo M. D, Laget M, Michelon J., Garren L., Sportouch M. H., Hansel S., 1997:** Chemical Degradation of Wastes of Antineoplastic Agents. 2: Six Anthracyclines: Idarubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Pirarubicin, Aclarubicin and Daunorubicin. *International Archives of Occupational Environmental Health* 70: 378–384.
25. **Cicchella D., De Vivo B., Lima A., 2003:** Palladium and platinum concentration in soils from the Napoli metropolitan area, Italy: possible effects of catalytic exhaust. *The Science of the Total Environment* 308: 121–131.
26. **Cinti D., Angelone M., Masi U., Cremisini C., 2002:** Platinum levels in natural and urban soils from Rome and Latium (Italy): significance for pollution by automobile catalytic converter. *The Science of the Total Environment* 293: 47–57.
27. **Cleveland W. S., 1993:** Visualizing data. Murray Hill: AT & T Bell Laboratories, 360 s.
28. **Colombo C., Oates C. J., Monhemius A. J., Plant J. A., 2008:** Complexacion of platinum, palladium and rhodium with inorganic ligands in the environment. *Geochemistry: Exploration, Environment, Analysis* 8: 91–101.
29. **Connor J., Sessink P. J., Harrison B. R., Pretty J. R., Peters B. G., Alfaro R. M., Bilos A., Beckmann G., Bing M. R., Anderson L. M., Dechristoforo R., 2005:** Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial – clearing techniques: Result of three studies. *American Journal of Health-System Pharmacy* 62/5: 475–84.
30. **Connor T. H. et McDiarmid M. A., 2006:** Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 354–365.
31. **Cyhelský L., Kahounová J., Hindls R., 1999:** Elementární statistická analýza. Management Press, Praha.
32. **Dabrowiak J. C., 2009:** Metals in Medicine. John Wiley and Sons. West Sussex, 342 s.



33. **Dahlheimer S. R., Neal C. R., Fein J. B., 2007:** Potential siderophore mobilization of platinum-group elements in surface environments. *Environmental Science and Technology* 41: 870–875.
34. **Delgado L. F., Schetrite S., Gonzalez C., Albasi C., 2010:** ALBASI Effect of cytostatic drugs on microbial behaviour in membrane bioreactor system. *Bioresource technology* 101/2: 527-536.
35. **Desoize B. et Madoulet C., 2002:** Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology* 42/3: 317–325.
36. **DeVita V. T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A., DePinho R. A., Weinberg R. A., 2008:** DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita). Lippincot Williams and Wilkins, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2638 s.
37. **Doležalová L., Odraška P., Gorná L., Prudilová M. et al., 2009:** Evaporation of selected cytotoxic drugs and permeation of protective gloves--research into the occupational risks of health care personnel handling hazardous cytotoxic drugs (CYTO project). *Klinická onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti* 22/5: 218–222.
38. **Doležalová L., Odraška P., Gorná L., Kuta J., Oravec M., Prudilová M., Vejputsková R., Bláha L., 2010:** Kontaminace chemoterapeutického stacionáře v Masarykově onkologickém ústavu: hodnocení účinnosti zavedených nápravných opatření. *Pracovní lékařství* 62/4: 158-163.
39. **Ek K. H., Morrison G. M., Rauch S., 2004:** Environmental routes for platinum group elements to biological materials – a review. *The Science of the Total Environment* 334–335: 21–38.
40. **Eller R., Alt F., Tolg G., Tobschall H. J., 1989:** An efficient combined procedure for the extreme trace analysis of gold, platinum, palladium and rhodium with the aid of graphite furnace atomic-absorption spectrometry and total-reflection X-rayfluorescence analysis. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 334: 723–739.

41. **Emelogu E. S., Pollard P., Dymond P., Robinson C. D. et al., 2013:** Occurrence and potential combined toxicity of dissolved organic contaminants in the Forth estuary and Firth of Forth, Scotland assessed using passive samplers and an algal toxicity test. *Science of the Total Environment* 461: 230-239.
42. **Ensslin A. S., Pethran A., Schierl R., Fruhmann G., 1994:** Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 65/5: 339–342.
43. **Farago M. E. et Parsons P. J., 1983:** The uptake and accumulation of platinum metals by the water hyacinth (*Eichhornia crassipes*). *Inorganica Chimica Acta* 79: 233–234.
44. **Farago M. E., Kavanagh P., Blanks R., Kelly J., Kazantzis G., Thornton I., Simpson P. R., Cook J. M., Parry S., Hall G. M., 1996:** Platinum metal concentrations in urban road dust and soil in the United Kingdom. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 354: 660–663.
45. **Florea A. M. et Busselberg D., 2004:** Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 2011, 3/1: 1351–1371.
46. **Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H., 2004:** Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study. *Annals of Occupational Hygiene* 48/3: 237–244.
47. **Fransman W., Peelen S., Hilhorst S., Roeleveld N., Roeleveld N., Heederik D., Kromhout H., 2007:** A Pooled Analysis to Study Trends in Exposure to Antineoplastic Drugs Among Nurses. *Annals of Occupational Hygiene* 51/3: 231–239.
48. **Gómez B., Palacios M. A., Gómez M., Sanchez J. L., Morrison G., Rauch S., Mcleod C., Ma R., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Bocca B., Schramel P., Zischka M., Petterson C., Wass U., 2002:** Levels and risk assessment for humans and ecosystems of platinum-group elements in the airborne particles and road dust of some European cities. *The Science of the Total Environment* 299: 1–19.
49. **Greenwood N. N., Earnshaw A., 1997:** *Chemistry of the Elements*. Elsevier, Pergamon Press, Oxford, 1600 s.

50. **Hall G. E. M., Pelchat J. C., 1993:** Determination of palladium and platinum in fresh waters by inductively coupled plasma mass spectrometry and activated charcoal preconcentration. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 8: 1059–1065.
51. **Hansel S., Castegnaro M., Sportouch M. H, De Meo M. D., Milhavet J. C., Laget M., Dumenil G., 1997:** Chemical Degradation of Wastes of Antineoplastic Agents: Cyclophosphamide, Ifosfamide and Melphalan. *International Archives of Occupational Environmental Health* 69: 109-114.
52. **Havránek T., 1993:** Statistika pro biologické a lékařské vědy. Academia Praha, 476 s.
53. **Hees T., Wenclawiak B., Lustig S., Schramel P., Schwarzer M., Schuster M., Verstraete D., Dams R., Helmers E., 1998:** Distribution of Platinum group elements (Pt, Pd, Rh) in environmental and clinical matrices: Composition, analytical techniques and scientific outlook – Status report. *Environmental Science and Pollution Research* 5: 105–111.
54. **Helmers E., Schwarzer M., Schuster M., 1998:** Comparison of palladium and platinum in environmental matrices. *Environmental Science and Pollution Research* 5/1: 44–50.
55. **Hendl J., 2004:** Přehled statistických metod zpracování dat. Portál s.r.o. Praha.
56. **Holý A., 2004:** Principy bioorganické chemie ve vývoji antivirotik a cytostatik. Univerzita Palackého v Olomouci, 149–165.
57. **Hynie S., 2003:** Speciální farmakologie. Díl VII/A. Karolinum, Praha, 168 s.
58. **Chu E. et DeVita T. V., 2008:** Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual. Jones and Bartlett, Sudbury, 560 s.
59. **Chwastovwska J., Skwara W., Sterlinska E., Pszonicki L., 2004:** Determination of platinum and palladium in environmental samples by graphite furnace atomic absorption spectrometry after separation on dithizone sorbent. *Talanta*, 2004, 64/1: 224-229.
60. **IARC, 1985:** Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agent, Lyon, France, IARC Publication No. 73.

61. **Janssens T., Brouwers E., De Vos J., De Vries N. et al., 2015:** Determination of platinum surface contamination in veterinary and human oncology centres using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Veterinary and comparative oncology* 13/3: 305–313.
62. **Johnson A. C., Oldenkamp R., Dumont E., Sumpter J. P., 2013:** Predicting concentrations of the cytostatic drugs cyclophosphamide, carboplatin, 5-fluorouracil, and capecitabine throughout the sewage effluents and surface waters of Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry* 32/9: 1954–1961.
63. **Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J., 2016:** The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt (IV) Prodrugs. *Chemical reviews* 116/5: 3436–3486.
64. **Kabata-Pendias A., Szeke B., 2015:** Trace Elements in Abiotic and Biotic Environments. Edtion ed.
65. **Kandel-Tschiederer B., Kessler M., Schwietyer A., Michel A., 2010:** Reduction of workplace contamination with platinum-containing cytostatic drugs in a veterinary hospital by introduction of a closed system. *The Veterinary record* 166/26: 822–825.
66. **Klee R. et Graedel T., 2004:** Elemental cycles: a status report on human or natural dominance. *Annu. Rev. Environ. Resour.* 29: 69–107.
67. **Klener P. et Klener P. jr., 2010:** Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Grada, Praha, 232 s.
68. **Klener P., 2002:** Klinická onkologie. Galen, Karolinum, Praha, 686 s.
69. **Kromhout H., Hoek F., Uitterhoeve R., Huijbers R., Overmars R. F., Anzion R., Vermeulen R., 2000:** Postulating a Dermal Pathway for Exposure to Anti-Neoplastic Drugs among Hospital Workers. Applying a Conceptual Model to the Results of Three Workplace Surveys. *The Annals of Occupational Hygiene* 44/7: 551–560.
70. **Kümmer K. et Helmers E., 1997:** Hospital effluents as a source for platinum in the environment. *The Science of the Total Environment* 193/3: 179–184.
71. **Kümmerer K., 2001:** Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostics aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere* 45: 957–969.

72. **Kümmerer K., Helmers E., Hubner P., Mascart G., Milandri M., Reinthaler F., Zwakenberg M., 1999:** European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources. *The Science of the Total Environment* 225: 155–165.
73. **Leboucher G., Serratrice F., Bertholle V., Thore L., Bost M., 2002:** Evaluation of platinum contamination of a hazardous drug preparation area in a hospital pharmacy. *Bulletin du Cancer* 89/11: 949–955.
74. **Lenz K., Hann S., Koellensperger G., Stefanka Z., Stinger G., Weissenbacher N., Mahnik S. N., Fuerhacker M., 2005:** Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge. *The Science of the Total Environment* 345: 141–152.
75. **Lenz K., Mahnik S., Weissenbacher N., Mader R. et al., 2007:** Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater. *Water Science and Technology* 56/12: 141–149.
76. **Lindell B., 1997:** DECOS and NEG Basis for an Occupational Standard: Platinum. National Institute for Working Life, Nordic Council of Ministers, Solna, Sverige, 65 s.
77. **Lippard S. J., 1994:** Metals in Medicine. In: Bertini I., Gray H. B., Lippard S. J., Valentine J. [Eds.]: *Bioinorganic Chemistry: A Short Course*. University Science Books, Sausalito: 505–583.
78. **Liu J., Goyer R. A., Waalkers M. P., 2008:** Toxic effects of metals. *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* 931–979.
79. **Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., 2003:** *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 666 s.
80. **Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., 2004:** *Farmakologie a toxikologie: 47 tabulek*. Edtion ed.: Grada Publishing as.
81. **Machová M., 2006:** Platina a palladium v životním prostředí hlavního města Prahy. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Ústav geochemie, mineralogie a nerostných zdrojů, Praha, 104 s.
82. **Marek J. [ed.], 2010:** *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Grada, Praha, 808 s.
83. **Marhold J., 1980:** *Přehled průmyslové toxikologie: anorganické látky*. Avicenum, Praha, 522 s.

84. **Marquardt H., McClellan R. O., Schäfer S. G., Welsch F., 1999:** Toxicology. Academic Press, San Diego, 1224 s.
85. **Mason H. J., Blair S., Sams C., Jones K., Garfitt S. J., Cuschieri M. J., Baxter P. J., 2005:** Exposure to antineoplastic drugs in two UK pharmacy units. The Annals of Occupational Hygiene 49: 603–610.
86. **Meloun M. et Militký J., 2001:** Kompendium statistického zpracování dat. Praha: Academia, 766 s.
87. **Merget R. et Rosner G., 2001:** Evaluation of the health risk of platinum group metals emitted from automotive catalytic converters. The Science of the Total Environment 270: 165–173.
88. **Mihaljevič M.; Strnad L.; Šebek O., 2004:** Využití hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem v geochemii. Chemické listy 98: 123–130.
89. **Mišík M., Pichler C., Rainer B., Filipic M. et al., 2014:** Acute toxic and genotoxic activities of widely used cytostatic drugs in higher plants: possible impact on the environment. Environmental research 135: 196–203.
90. **Mišík M., Kundi M., Pichler C., Filipic M. et al., 2016:** Impact of common cytostatic drugs on pollen fertility in higher plants. Environmental Science and Pollution Research 23/15: 14730–14738.
91. **Moldovan M., Gómez M. M., Palacios M. A., 1999:** J. Determination of platinum, rhodium and palladium in exhaust fumes. Journal of Analytical Atomic Spectrometry 14: 1163–1169.
92. **Moldovan M., Palacios M. A., Gómez M. M., Morrison G., Rauch S., McLeod C., Ma R., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Bocca B., Schramel P., Zischka M., Pettersson C., Wass U., Luna M., Saenz J. C., Santamaría J., 2002:** Environmental risk of particulate and soluble platinum group elements released from gasoline and diesel engine catalytic converters. The Science of the Total Environment 296: 199–208.
93. **Moore W., Hysell D., Hall L., Campbell K., Stara J., 1975:** Preliminary studies on the toxicity and metabolism of palladium and platinum. Environmental Health Perspectives 10: 63–71.
94. **Mrkvička T., Petrášková V., 2006:** Úvod do statistiky. Jihočeská univerzita, České Budějovice. 151 s.

95. **Nařízení vlády č. 361/2007 Sb.**, kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci, v platném znění.
96. **Nguyen T. V., Theiss J. C., Matney T. S., 1982:** Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antineoplastic Drugs. *Cancer research* 42: 4792–4796.
97. **Niemela M., Peramaki P., Piispanen J, PoikoLainen J., 2004:** Determination of platinum and rhodium in dust and plant samples using microwave-assisted sample digestion and ICP-MS. *Analytica chimica acta* 521/2: 137–142.
98. **NIOSH, 2004:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. *NIOSH Alert*. Cincinnati, OH: NIOSH., 1–61.
99. **Norma ČSN EN 14605 (832721)**, Ochranný oděv proti kapalným chemikáliím - Požadavky na provedení pro ochranné oděvy proti chemikáliím se spoji mezi částmi oděvu, které jsou nepropustné proti kapalinám (typ 3) nebo nepropustné proti postříku ve formě spreje (typ 4) a zahrnující prostředky poskytující ochranu jen částí těla (typy PB (3) a PB (4)).
100. **Nygren O. et Lundgren C., 1997:** Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 70: 209–214.
101. **Odráška P. et Doležalová L., 2010:** Návrh pravidelného monitoringu kontaminace zdravotnických zařízení cytotoxickými léčivými v České republice. Projekt 2B06171 CYTO, Masarykův Onkologický ústav.
102. **Odráška P., Doležalová L., Kuta J., Oravec M., 2013:** Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *The Annals of occupational hygiene* 57/2: 240–250.
103. **Odráška P., Gorná L., Doležalová L., Oravec M., 2009:** Monitoring povrchové kontaminace cytotoxickými léčivými v nemocničních lékárnách České republiky. *Ceska slov Farm* 58/5–6: 225–229.
104. **Odráška P., Doležalová L., Kuta J., Oravec M., Piler P., Synek S., Blaha L., 2014:** Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Archives of Environmental and Occupational Health* 69/3: 148–158.

105. **Palacios M., Gómez M. M., Moldvan M., Morrison G., Rauch S., McLeod C., Ma R., Laserna J., Lucena P., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Bocca B., Schramel P., Lustig S., Zischka M., Wass U., Stenbom B., Luna M., Saenz J. C., Santamaría J., Torrens J. M., 2000:** Platinum-group elements: quantification in collected exhaust fumes and studies of catalyst surfaces. *The Science of the Total Environment* 257: 1–15.
106. **Pan S., Zhang G., Sun Y, Chakraborty P., 2009:** Accumulating characteristics of platinum group elements (PGE) in urban environments, China. *The Science of the Total Environment* 407: 4248–4252.
107. **Parrella A., Lavorgna M., Criscuolo E., Russo C. et al., 2014a:** Acute and chronic toxicity of six anticancer drugs on rotifers and crustaceans. *Chemosphere* 115: 59–66.
108. **Parrella A., Lavorgna M., Criscuolo E., Russo C. et al., 2014b:** Estrogenic activity and cytotoxicity of six anticancer drugs detected in water systems. *Science of The Total Environment* 485: 216–222.
109. **Pawlak J., Łodyga-Chruscinksa E., Chrustowicz J., 2014:** Fate of platinum metals in the environment. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 28/3: 247–254.
110. **Petruželka L. et Konopásek B., 2003:** *Klinická onkologie*. Karolinum, Praha, 274 s.
111. **Probst T. U., Rietz B., Alfassi Z. B., 2001:** Platinum concentrations in Danish air samples determined by instrumental neutron activation analysis. *Journal of Environmental Monitoring* 3/2: 217–219.
112. **Rauch S. et Morrison G. M., 1999:** Platinum uptake by the freshwater isopod *Asellus Aquaticus* in urban rivers. *The Science of the Total Environment* 235: 261–268.
113. **Rauch S., Hemond H. F., Morrison G. M., Barbante C., Owari M., Peucker-Ehrenbrink B., Wass U., 2005:** Importance of automobile exhaust catalyst emissions for the deposition of Platinum, Palladium and Rhodium in the Northern hemisphere. *Environmental Science & Technology* 39/21: 8156–8162.
114. **Ravindra K., Bencs L., Grieken R. V., 2004:** Platinum group elements in the environment and their health risk. *The Science of the Total Environment* 318: 1–43.



115. **Riga-Karandinos A. N., Saitanis C. J., Arapis, G, 2006:** First study of anthropogenic platinum group elements in roadside top-soils in Athens, Greece. *Water, Air and Soil Pollution* 172: 3–20.
116. **Rusek V., 2001:** Základy toxikologie a úvod do problematiky hygieny a bezpečnosti práce v chemické laboratoři. Univerzita Pardubice, Pardubice, 201 s.
117. **Samet J. M. et Utell M. J., 1990:** The risk on nitrogen dioxide: What have we learned from epidemiological and clinical studies. *Toxicology and Industrial Health* 26: 247–262.
118. **Sen I. S. et Peucker-Ehrenbrink, 2012:** Anthropogenic disturbance of element cycles at the earth's surface. *Environmental science & technology* 46/16: 8601–8609.
119. **Sessink P. J. M., Kerkhof M. C., Anzion R. B. M., Noordhoek J., Bos R. P., 1994:** Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health*; 49: 165–9.
120. **Shams L., Turner A., Millward G. E., Brown M. T., 2014:** Extra-and intra-cellular accumulation of platinum group elements by the marine microalga, *Chlorella stigmatophora*. *water research* 50: 432–440.
121. **Schafer J., Hannker D., Eckhardt J. D., Stuben D., 1998:** Uptake of traffic-related heavy metals and platinum group elements PGE by plants. *The Science of the Total Environment* 215: 59–67.
122. **Schierl R., 2000:** Environmental monitoring of platinum in air and urine. *Microchemical Journal* 67: 245–248.
123. **Schierl R., Böhlndt A., Nowak D., 2009:** Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in german pharmacies. *Annals of Occupational Hygiene* 53/7: 703–711.
124. **Sikorová L., 2012:** Platinové kovy z mobilních zdroj jako potenciální zdroj rizik. Disertační práce. VŠB Technická univerzita Ostrava, Fakulta bezpečnostního inženýrství, Ostrava, 149 s.

125. **Sikorová L., Adamec V., Šucmanová M., Danihelka P., 2010:** Stanovení obsahů platinových kovů v zeminách a půdách v ČR. *Mikroelementy*, Český Těšín, 67 s.
126. **Silwana B., Van Der Horst C., Iwuoha E., Somerset V., 2016:** A brief review on recent developments of electrochemical sensors in environmental application for PGMs. *Journal of Environmental Science and Health, Part A* 51/14: 1233–1247.
127. **Skov T., Lyng E., Maarup B., Olsen J., Rørth M., Winthereik W., 1990:** Risk for physicians handling antineoplastic drugs. *The Lancet* 336: 1446.
128. **Skov T., Maarup B., Olsen J., Rørth M., Winthereik H., Lyng E., 1992:** Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *British Journal of Industrial Medicine* 49: 855–861.
129. **Snedecor G. W., Cochran W. G., 1971:** *Statistical methods*. Iowa State University Press.
130. **Směrnice 89/686/EEC**, o sblížení právních předpisů členských států týkajících se osobních ochranných prostředků, v platném znění.
131. **Soukupová I., Kryštofová O., Šobrová P., Majzlík P., Zehnálek J., Adam V., Beklová M., Kizek R., 2010:** Vliv platinových kovů na systém půda-rostlina. *Listy cukrovarnické a řepařské* 11: 415.
132. **Sures B., Zimmermann S., Messerschmidt J., von Bohlen A., 2002:** Relevance and analysis of traffic related platinum group metals (Pt, Pd, Rh) in the aquatic biosphere, with emphasis on palladium. *Ecotoxicology* 11: 389–392.
133. **Šucmanová M.; Zischa M.; Adamec V., 2010:** K metodám stanovení některých rizikových mikroelementů z dopravy v prachových částicích. *Mikroelementy*: 118–13.
134. **Toužín J., 2008:** *Stručný přehled chemie prvků*. Tribum EU, Brno, 225 s.
135. **Tuit C. B., Ravizza G. E., Bothner M. H., 2000:** Anthropogenic platinum and palladium in the sediments of Boston Harbor. *Environmental Science & Technology* 34: 927–932.
136. **Turner A., Crussell M., Millward G. E., Cobelo-Garcia A., Fisher A. S., 2006:** Adsorption kinetics of platinum group elements in river water. *Environmental Science and Technology* 40/5: 1524–1531.

137. **Use, C. F. M. P. F. H., 2014:** European medicines agency pre-authorisation evaluation of medicines for human use (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00), Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. In.
138. **ÚZIS, 2016a:** Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru radiční onkologie, klinická onkologie za období 2007–2015. NZIS report č. K/13 (09/2016)
139. **ÚZIS, 2016b:** Novotvary 2015 ČR. Rozvoj technologické platformy NZIS. Zdravotnická statistika ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. CZ.03.4.74/0.0/0.0/15\_019/0002748.
140. **Valanis B., Vollmer W., Steele P., 1999:** Occupational exposure to antineoplastic agents: Self – reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacist. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 41/8: 632–638.
141. **Villarini M., Dominici L., Piccinini R., Fatigoni C. et al., 2010:** Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis* 26/3: 359–369.
142. **Vokurka M. et Hugo J., 2004:** Velký lékařský slovník. Maxdorf, Praha, 1144 s.
143. **Vyhláška č. 84/2008 Sb.,** o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, v platném znění.
144. **Vyhláška č. 432/2003 Sb.,** kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli, v platném znění.
145. **WHO, 1991:** Environmental Health Criteria 125-Platinum. The International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, International programme on Chemical Safety, Geneva, 118 s.
146. **Wichmann H., Anquandach G. A. K., Schmidt C, Zachmann D., Bahadir M. A., 2007:** Increase of platinum group element concentrations in soils and airborne dust in an urban area in Germany. *The Science of the Total Environment* 388: 121–127.

147. **Wiseman C. L. S., Zereini F., 2009:** Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *The Science of the Total Environment* 407: 2493–2500.
148. **Yong p., Rowson N. A., Farr j. P. G., Harris I. R., Macaskie L. E., 2002:** Bioaccumulation of palladium by *Desulfovibrio desulfuricans*. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 77: 593–601.
149. **Yoshida J., Kosaka H., Tomioka K., Kumagai S., 2006:** Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *Journal of occupational health* 48/6: 517–522.
150. **Young R. H., Koelliker D. D., Scully R. E., 1998:** Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 22/6: 709–721.
151. **Zákon č. 185/2001 Sb.,** o odpadech a o změně některých dalších zákonů, v platném znění.
152. **Zákon č. 309/2006 Sb.,** kterým se upravují další požadavky bezpečnosti a ochrany zdraví při práci v pracovněprávních vztazích a o zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při činnosti nebo poskytování služeb mimo pracovněprávní vztahy, v platném znění.
153. **Zar J. H., 1994:** Biostatistical methods. Prentice Hall, London. 2nd ed.
154. **Zereini F. et Alt F., 2000:** Anthropogenic platinum – group element emission (Their impact on man and environment). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 308 s.
155. **Zereini F., Skerstupp B., Alt F., Helmers E., Urban H., 1997:** Geochemical behaviour of platinum-group elements (PGE) in particulate emissions by automobile exhaust catalysts: experimental results and environmental investigations. *The Science of the Total Environment* 206: 137–146.
156. **Zereini F., Wiseman C., Püttmann W., 2007:** Changes in palladium, platinum, and rhodium concentrations, and their spatial distribution in soils along a major highway in Germany from 1994 to 2004. *Environmental Science & Technology* 41/2: 451–456.
157. **Zereini F., Wiseman C. L., 2015:** Platinum metals in the environment. Edition ed.: Springer, 2015. ISBN 366244559X.

158. **Zereini F., Alsenz H., Wiseman C. L., Puttman W. et al., 2012:** Platinum group elements (Pt, Pd, Rh) in airborne particulate matter in rural vs. urban areas of Germany: concentrations and spatial patterns of distribution. *Science of the Total Environment* 416: 261–268.
159. **Zimmermann S., Baumann U., Taraschewski H., Sures B., 2004:** Accumulation and distribution of platinum and rhodium in the European eel *Anguilla anguilla* following aqueous exposure to metal salts. *Environmental pollution* 127/2: 195–202.
160. **Zimová M., Wittlingerová Z., Cidlinová A., Petruželková A., 2012:** Health and environmental risks of cytostatics platinum group residues. 12th International Multidisciplinary Scientific GeoConference SGEM 2012, 5: 471–478.
161. **Zimová M., Cidlinová A., Matějů L., Podolská Z., 2016:** Metodika pro nakládání s odpady ze zdravotnických, veterinárních a jim podobných zařízení. Praha: Ministerstvo životního prostředí ČR, 2016.
162. **Zounková R., Odráška P., Doležalová L., Hilscherová K., 2007:** Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26/10: 2208–2214.
163. **Zvára K., 1998:** Biostatistika. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1998. 210 s.
164. **Zvárová J., 2002:** Základy statistiky pro biomedicínské obory. Karolinum. Praha.

## 9 Seznam zkratek a symbolů

---

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4(\text{NO}_3)_2]$	tetraamin-dinitroplatnatý komplex
$^{178}\text{Hf}^{16}\text{O}_2$	Polyatomický iont (Hf isotop 178)
$^{179}\text{Hf}^{16}\text{O}_2$	Polyatomický iont (Hf isotop 179)
$^{40}\text{Ar}^{63}\text{Cu}$ ,	Polyatomický iont (Cu isotop 63)
$^{87}\text{Sr}^{16}\text{O}$	Polyatomický iont (Sr isotop 7)
ASHP	The American Society of Health-System Pharmacists (Americká asociace farmaceutických odborníků)
Au	Zlato
Ca	Vápník
Cl	Chlor
CO	oxid uhelnatý
CO <sub>2</sub>	oxid uhličitý
Cu	Měď
C <sub>x</sub> H <sub>y</sub>	Uhlovodíky
cytostatika Pt řady	cytostatika platinové řady
ČOV	čistírna odpadních vod
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DUN	Dešťové usazovací nádrže
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
ET-AAS	Atomová absorpční spektrometrie
EU	Evropská unie

---

---

FDA	The Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
Fe	Železo
H0	Nulová hypotéza
H1	Alternativní hypotéza
H <sub>2</sub> O	Voda
HCl	Kyselina chlorovodíková
He	Helium
HNO <sub>3</sub>	Kyselina dusičná
HPLC-MS/MS	Kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií
CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S	Thiomočovina
IARC	International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
ICP-MS	Hmotnostní spektroskopie s indukčně vázaným plazmatem
Ir	Iridium
K-W test	Kruskal-Wallis test
K-W test	Kruskall-Wallisův test
LOD	Limit of Detection - mez detekce
LOQ	Limit of quantification - mez stanovitelnosti
N <sub>2</sub>	Dusík
NaClO	Chlornan sodný
Ni	Nikl

---

---

NIOSH	The National Institute for Occupational Safety and Health (Národní institut pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci)
NOEL	Nejvyšší dávka, při níž ješně není staisticky prokazatelná odpověď skupiny exponovaných jedinců na podanou dávku vzhledem ke skupině kontrolní (LD 2,5)
NOR	Národní onkologický registr
NO <sub>x</sub>	Oxidy dusíku
NZIS	Národní zdravotní informační systém
ONS	The Oncology Nursing Society (Onkologická společnost zdravotních sester)
Os	Osmium
OSH	The Occupational Safety and Health Administration (Bezpečnost a ochrana zdraví při práci)
OsO <sub>4</sub>	Oxid osmičelý
P-hodnota	Pravděpodobnost
Pb	Olovo
Pd	Palladium
PM <sub>1</sub>	Polétavý prach – částice menší než 1 μm
PM <sub>10</sub>	Polétavý prach – částice menší než 10 μm
PM <sub>2,5</sub>	Polétavý prach – částice menší než 2,5 μm
Pt	Platina
Pt kovy	Platinové kovy
PtCl <sub>4</sub>	Chlorid platiničitý

---



---

PtO <sub>2</sub>	Oxid platičitý
Re	Rhenium
Rh	Rhodium
Ru	Ruthenium
RuO <sub>4</sub>	Oxid rutheničelý
Sc	Skandium
Se	Selen
SnCl <sub>2</sub>	Chlorid cínatý
SUKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
v/v	volume/volume – objem podílu/objem celku
w/v	weight/volume – hmotnost podílu/objem celku
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
Zn	Zinek
ZZ	Zdravotnické zařízení
ŽP	Životní prostředí

---

## 10 Seznam obrázků a tabulek

### 10.1 Seznam obrázků

Obrázek 1 Incidence nádorových a nenádorových onemocnění .....	30
Obrázek 2 Standardizovaná incidence nádorových a nenádorových onemocnění .....	30
Obrázek 3 Prevalence pacientů – nádorová a nenádorová onemocnění .....	31
Obrázek 4 Standardizovaná prevalence pacientů – nádorová a nenádorová onemocnění .....	31
Obrázek 5 Vývoj incidence zhoubných nádor. onemocnění a novotvarů in situ .....	34
Obrázek 6 Vývoj úmrtnosti na zhoubná nádorová onemocnění u mužů a žen .....	35
Obrázek 7 Boxplot – kontaminace Pt (přípravna cytostatik) .....	70
Obrázek 8 Boxplot – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář) .....	73
Obrázek 9 Boxplot – kontaminace Pt (místo zdravotnického personálu) .....	76
Obrázek 10 Boxplot – kontaminace Pt (pokoj pacientů) .....	79
Obrázek 11 Boxplot – kontaminace Pt (zdravotnický personál, přípravna cytostatik) .....	82
Obrázek 12 Obsah Pt v kalech ČOV ZZ a z městských ČOV .....	87
Obrázek 13 Boxplot – koncentrace Pt v kalech ČOV ZZ a pozad'ových ČOV .....	88
Obrázek 14 Koncentrace Pt v půdách v $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .....	90
Obrázek 15 Boxplot – koncentrace Pt v půdách .....	91
Obrázek 16 Obsah Pt v odpadních vodách .....	92
Obrázek 17 Dodávka cytostatik v rámci ČR .....	94
Obrázek 18 Dodávka cytostatik v rámci ČR (medián 2014–2016) .....	94
Obrázek 19 Dodávka cytostatik Pt řady (v kg) v rámci ČR (2007–2016) .....	96
Obrázek 20 Dodávka cytostatik Pt řady (v počtech balení) v rámci ČR (2007–2016) .....	97
Obrázek 21 produkce odpadů kat. č. 18 01 08 a 18 02 07 (nepoužitelná cytostatika) .....	98

## 10.2 Seznam tabulek

Tabulka 1 Incidence a úmrtnost na zhoubná nádorová onemocnění u mužů a žen .....	33
Tabulka 2 Cytostatika IARC jako prokázané nebo pravděpodobné lidské karcinogeny.....	39
Tabulka 3 Cytostatika klasifikovaná FDA pro těhotné ženy jako kategorie D a X .....	41
Tabulka 4 Počty odebraných vzorků.....	69
Tabulka 5 Popisná statistika – kontaminace Pt (přípravna cytostatik) .....	69
Tabulka 6 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (přípravna cytostatik) .....	71
Tabulka 7 Post-hoc test – kontaminace Pt (přípravna cytostatik).....	71
Tabulka 8 Popisná statistika – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář) .....	72
Tabulka 9 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (zdravotnický personál, stacionář) .....	74
Tabulka 10 Post hoc test – kontaminace Pt (zdravotní personál, stacionář).....	74
Tabulka 11 Popisná statistika – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu).....	75
Tabulka 12 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu) ..	77
Tabulka 13 Post hoc test – kontaminace Pt (místnost zdravotnického personálu) .....	77
Tabulka 14 Popisná statistika – kontaminace Pt (pokoj pacientů).....	78
Tabulka 15 Kruskal-Wallisův test – kontaminace Pt (pokoj pacientů).....	80
Tabulka 16 Post hoc test – kontaminace Pt (pokoj pacientů) .....	80
Tabulka 17 Popisná statistika – kontaminace Pt (zdrav. personál, přípravna cytostatik) .....	81
Tabulka 18 Kruskal-Wallisův test – Kontaminace Pt (zdrav. personál, přípravna cytostatik)82	
Tabulka 19 Post hoc test – kontaminace Pt (zdravotnický personál, přípravna cytostatik)...	83
Tabulka 20 Koncentrace Pt v moči zdravotnického personálu .....	84
Tabulka 21 Pořadí zdravotnických zařízení dle hladiny kontaminace prostředí Pt .....	85
Tabulka 22 Obsahy Pt ve vzorcích odpadních kalů .....	88
Tabulka 23 T test – koncentrace Pt v kalech ČOV .....	89
Tabulka 24 Koncentrace Pt v půdách.....	90

Tabulka 25 T test – koncentrace Pt v půdách – t test.....	92
Tabulka 26 T test – koncentrace Pt odpadních vodách.....	93
Tabulka 27 Dodávka cytostatik Pt řady v rámci ČR (2007–2016).....	95
Tabulka 28 Produkce odpadů kat. č. 18 01 08 a 18 02 07 (nepoužitelná cytostatika).....	97