

Doksorubicyna i chlorowodorek doksorubicyny – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Doxorubicine and doxorubicine hydrochloride – inhalable fraction Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. hab. J. Nofera w Łodzi
Nofer Institute of Occupational Medicine of Lodz, Poland

NDS	0,0003 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Carc. 1B	działanie rakotwórcze kategorii zagrożenia 1B (klasyfikacja zgodnie z bazą danych wykazu klasyfikacji i oznakowania ECHA)
Muta 1B	działanie mutagenne na komórki rozrodcze kategorii zagrożenia 1B (klasyfikacja zgodnie z bazą danych wykazu klasyfikacji i oznakowania ECHA)
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 03-05.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 01.07.2019 r.

Streszczenie

Doksorubicyna (CAS: 23214-92-8) i jej chlorowodorek (CAS: 25136-40-9) to organiczne substancje chemiczne rozpuszczalne w wodzie. Doksorubicyna to lek cytostatyczny z grupy antybiotyków antracyklinowych, stosowany w antymitotycznej chemioterapii antynowotworowej, przede wszystkim drogą dożylną, dopęcherzowo, a także, w przypadku raka płuca, w postaci aerozolu do inhalacji.

W Polsce, według informacji z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, liczba osób narażonych łącznie na doksorubicynę i jej chlorowodorek w 2016 r. wynosiła 587.

¹ Wartość NDS doksorubicyny i chlorowodoru doksorubicyny – frakcji wdychalnej została w dniu 01.07.2019 przyjęta na 92. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 108) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017–2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/ Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Podawanie dokсорubicyny lub jej chlorowodoru pacjentom w dawkach leczniczych może prowadzić do: mielosupresji, kardiomiopatii i zwłóknienia mięśnia sercowego oraz neurotoksyczności. Najmniejsza dawka terapeutyczna po podaniu dokсорubicyny wziewnie w postaci aerozolu w badaniach klinicznych pacjentom z chorobą nowotworową wynosi 0,04 mg/kg mc. Skutki niepożądane podania dokсорubicyny obejmowały: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, świszczący oddech, chrypkę, krwioplucie oraz skurcz oskrzeli. Toksyczność ogólnonarządowa była określona jako łagodna i przejściowa i obejmowała: ból gardła, anoreksję, zaburzenia smaku, zmęczenie, nudności, ból języka i tachykardię.

Producenci dokсорubicyny w kartach charakterystyki podają, że narażenie inhalacyjne na pył lub aerozol jest niebezpieczne dla zdrowia, może powodować: dyskomfort, nudności, wymioty, supresję szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, utratę włosów i kardiotoxyczność.

W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że dokсорubicyna była rakotwórcza dla szczurów po podaniu dożylnym i podskórnym, powodując głównie guzy gruczołu sutkowego.

Stwierdzono działanie genotoksyczne dokсорubicyny na komórki somatyczne i zarodkowe myszy. Zaobserwowano aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego.

Dokсорubicyna działa szkodliwie na rozrodczość. Może działać szkodliwie na płodność i na dziecko w łonie matki.

W Polsce oraz w innych państwach dotychczas nie zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dokсорubicyny i jej chlorowodoru w środowisku pracy. Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego rekomendują jej producenci: FormuMax Scientific, Inc. oraz Pfizer, na poziomie 0,0005 mg/m³.

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS dokсорubicyny i jej chlorowodoru na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie wziewnej dawki terapeutycznej u ludzi $D_w = 0,04$ mg/kg mc., tj. na poziomie 0,0003 mg/m³ – frakcja wdychalna. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Zalecono oznakowanie substancji notacją „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Należy również zastosować oznakowanie literami „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość, Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B oraz Muta. 1B – substancja mutagenna na komórki rozrodcze kategorii zagrożenia 1B.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagrożenia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: dokсорubicyna, chlorowodorek dokсорubicyny, adriamycyna, NDS, dopuszczalny poziom narażenia zawodowego, toksyczność, narażenie zawodowe, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Doxorubicin (CAS: 23214-92-8) and its hydrochloride (CAS: 25136 40 9) are organic chemicals soluble in water. It is a cytostatic drug from the group of anthracycline antibiotics, used in antimitotic antitumor chemotherapy, primarily by intravenous, intravesical, and also in the case of lung cancer in the form of an aerosol for inhalation. In Poland, according to data from the Central Data Register on Exposure to Chemicals, Mixtures Thereof, Factors or Technological Processes with Carcinogenic or Mutagenic Effect, conducted at the Institute of Occupational Medicine in Łódź, the number of people exposed to doxorubicin and its hydrochloride in 2016 totaled 587. Administration of doxorubicin or its hydrochloride to patients at therapeutic doses may lead to myelosuppression, cardiomyopathy and myocardial fibrosis as well as neurotoxicity. Adverse effects of doxorubicin administration included cough, shortness of breath, chest pain, wheezing, hoarseness, hemoptysis, and bronchospasm. Systemic toxicity was defined as mild and transient and included sore throat, anorexia, dysgeusia, fatigue, nausea, tongue pain, tachycardia. Doxorubicin manufacturers state in their safety data sheets that inhalation of dust or aerosol is hazardous to health, may cause discomfort and nuisance, nausea, vomiting, bone marrow suppression, stomatitis, hair loss, and cardiotoxicity. Animal carcinogenicity studies have shown that doxorubicin was carcinogenic to rats after intravenous and subcutaneous administration, mainly causing mammary gland tumors. Doxorubicin has been shown to have genotoxic effects on somatic and embryonic mouse cells. Doxorubicin is toxic for reproduction. It may damage fertility and the unborn child. In Poland and in other countries, the highest permissible concentrations of doxorubicin and its hydrochloride in the work environment have not yet been determined. Occupational exposure limits are recommended by its manufacturers: FormuMax Scientific, Inc. and Pfizer at 0.0005 mg/m³. It was proposed to set up the MAC value for doxorubicin and its hydrochloride at the equivalent concentration level up to 0.1% of the lowest inhalational therapeutic dose found in the literature $D_w = 0.04$ mg/kg, i.e., 0.0003 mg/m³ – inhalable fraction. There are no substantive grounds to determine the STEL value. It is recommended to label the substance with the notation “skin” – the absorption of the substance through the skin may be just as important as when inhaled. The letters “Ft” should also be used – toxic for reproduction, Carc. 1B – carcinogen category 1B and Muta. 1B – germ cell mutagen category 1B. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: doxorubicine, doxorubicine hydrochloride, adriamycin, OEL, MAC, toxicity, occupational exposure, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

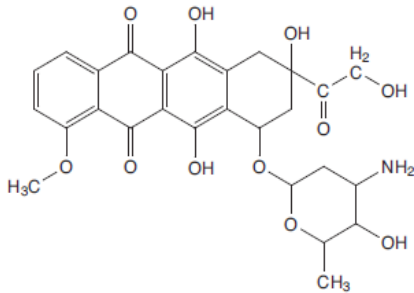
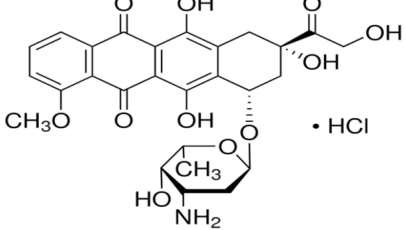
Ogólna charakterystyka substancji

Doksorubicyna (CAS: 23214-92-8) i jej chlorowodorek (CAS: 2513-64-09) to organiczne substancje chemiczne występujące w postaci krystalicznego proszku, rozpuszczalne w wodzie.

Ogólną charakterystykę doksorubicyny i chlorowodoru doksorubicyny przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Ogólna charakterystyka doksorubicyny i chlorowodoru doksorubicyny (ECHA 2018; Health Council... 2015; IARC 1976; Report on Carcinogens 2016; Screening Assessment 2015)

Charakterystyka substancji	Doksorubicyna	Chlorowodorek doksorubicyny
Wzór sumaryczny	$C_{27}H_{29}NO_{11}$	$C_{27}H_{30}NO_{11}Cl$
Wzór strukturalny		
Nazwa chemiczna doksorubicyny wg IUPAC	(7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-amino-5-hydrokso-6-metyloksan-2-yl]oksy-6,9,11-trihydrokso-9-(2-hydroksoacytylo)-4-metoksy-8,10-dihydro-7 <i>H</i> -tetraceno-5,12-dion	(8 <i>S</i> - <i>cis</i>)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydrokso-8-(hydroksoacytyl)-1-metokso-5,12-naphtacenedione
Nazwa CAS	(8 <i>S</i> - <i>cis</i>)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- <i>L</i> -hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydrokso-8-(hydroksoacytyl)-1-metokso-5,12-naphtacenedione	(8 <i>S</i> - <i>cis</i>)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydrokso-8-(hydroksoacytyl)-1-metokso-5,12-naphtacenedione hydrochloride
Numer CAS	23214-92-8	25316-40-9
Numer indeksowy	brak	
Numer WE	245-495-6	246-818-3
Synonimy	DOX; (7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-amino-5-hydrokso-6-metyloksan-2-yl]oksy-6,9,11-trihydrokso-9-(2-hydroksoacytylo)-4-metokso-8,10-dihydro-7 <i>H</i> -tetraceno-5,12-dion; 14hydrokso-daunomycyn; (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-Glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydrokso-10-metokso-6,11-dioxy-1-naphtacenyloxy-(3-amino-2,3,6-trideoxy- <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl)oxy; (8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy- <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl)oxy)-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydrokso-1-metokso-5,12-naphtacenedione; 1,2,3,4,6,11-Hexahydro-4,5,12-trihydrokso-4-(hydroksoacytyl)-10-metokso-6,11-dioxonaphtaceno-1-yl-3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranoside; 10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy- <i>D</i> -lyxohexopyranosyl)oxy)-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydrokso-1-metokso-5,12-naphtacenedione; 14-Hydrokso-daunomycyn; 14-Hydrokso-daunorubicine; CCRIS 739; Doxil	ADM; doxorubicin hydrochloride; adriamycin

cd. tab. 1

Charakterystyka substancji	Dokсорubicyna	Chlorowodorek dokсорubicyny
Nazwy farmaceutyczne	Dokсорubicyna, Doxorubicine, Doxorubicin medac (roztwór do infuzji); Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji); Doxorubicinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji); Adriamycyna NCS 123127, Adriablastin; Adriamycin semiquinone; Adriblastina; Adriablastina Caelyx, Myocet, Rastocin, Biorubina; (Doxil) liposomalna postać leku; Doxorubicin nanoparticles – NanoDel. Za analogi strukturalne dokсорubicyny uważa się epirubicynę i pirarubicynę. W Stanach Zjednoczonych firma Battelle Pulmonary Therapeutics z Columbus w stanie Ohio opracowała terapię inhalacyjną dokсорubicyną dla raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, która uzyskała status szybkiej ścieżki przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków pod nazwą Doxorubicin inhalation – BattellePharma. Inne preparaty do inhalacji to: Doxorubicin inhaled – Zivena i Resmycin	

Jednocześnie „Dokсорubicyna” to nazwa handlowa antybiotyku z rzędu antracyklin o działaniu cytotatycznym. Z opisów producentów leku wynika, że substancją czynną leku o nazwie „Dokсорubicyna” jest zazwyczaj chlorowodorek dokсорubicyny. Niektórzy producenci wskazują dokсорubicynę w postaci własnej (CAS: 23214-92-8) jako substancję czynną leku (Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; Myocet, proszek i dyspersja). W piśmiennictwie często jest używana nazwa „Adriamycyna” – zamiennie w stosunku do czystej substancji, jak i jej chlorowodoru, pomimo że nazwa *Adriamycin* jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Pharmacia dla chlorowodoru dokсорubicyny (Report on Carcinogens 2016). Nazwą „Adriamycyna” posługuje się m.in. IARC oraz Holenderska Grupa Ekspertów (ang. *Dutch Expert Committee on Occupational Safety*), (Health Council... 2015; IARC 1976).

Również podczas przeglądu piśmiennictwa nie zawsze można podjąć jednoznaczną decyzję, której substancji dotyczy omawiany raport: dokсорubicyny czy jej chlorowodoru. Niektóre raporty w ogóle nie zawierają numerów identyfikacyjnych substancji, a posługują się wyłącznie farmaceutycznym nazewnictwem handlowym. Napotkano sytuacje, w których chlorowodorowi dokсорubicyny przypisuje się numer identyfikacyjny CAS czystej dokсорubicyny lub odwrotnie (Report on Carcinogens 2016; Screening Assessment 2015).

Ponieważ pod nazwą handlową „Dokсорubicyna” może znajdować się zarówno substancja w postaci własnej, jak i jej chlorowodorek, do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym zgłaszane są dane o narażeniu zarówno na dokсорubicynę, jak i jej chlorowodorek, bez rozróżniania, której substancji dotyczy zgłoszenie.

Biorąc pod uwagę te doniesienia, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dostępne dane toksyko-

logiczne dotyczące zarówno dokсорubicyny w postaci własnej, jak i jej chlorowodoru.

Dokсорubicyna nie ma klasyfikacji zharmonizowanej w Unii Europejskiej (Rozporządzenie... 2008). Rekomendacja klasyfikacji pod kątem wyłącznie działania na zdrowie, zaproponowana przez dostawców zgłaszających klasyfikację dokсорubicyny/chlorowodoru dokсорubicyny do ECHA (2018), jest następująca:

- Acute Tox. 4 H302 (toksyczność ostra kat. 4. H302 – działa szkodliwie po połknięciu),
- Carc. 1B H350 (rakotwórczość kat. 1B. H350 – może powodować raka).

Niektórzy dostawcy doklasyfikowują chlorowodorek dokсорubicyny jako:

- Eye Irrit. H319 (drażniący na oczy),
- Skin Irrit H315 (drażniący na skórę),
- Muta. 1B H340 (mutagenny na komórki rozrodcze; może powodować wady genetyczne),
- Repr. 1B H360FD (szkodliwy na rozrodczość; może działać szkodliwie na płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Dokсорubicyna jest organicznym związkiem chemicznym z grupy antracyklinowych glikozydowych antybiotyków.

Dokсорubicyna jest amfoteryczna, zawiera grupy kwasowe w pierścieniu fenolowym i grupę zasadową aminocukrową (glikozydową). Z szacowanych stałych dysocjacji kwasów (wartości pKa) wynika, że ta substancja będzie również występować w postaci kationowej przy pH 5 ÷ 9. Przy pH 8,3 około 50% substancji ulega jonizacji, natomiast przy pH 7 około 44% (Screening Assessment 2015).

Zarówno forma neutralna dokсорubicyny, jak i jej chlorowodorek, to krystaliczny, czerwono-pomarańczowy proszek bez zapachu.

Właściwości fizykochemiczne dokсорubicyny i chlorowodoru dokсорubicyny:

- masa cząsteczkowa: dokсорubicyna – 543,53 g/mol (Screening Assessment 2015); chlorowodorek dokсорubicyny – 579,99 g/mol
- temperatura topnienia: 204 ÷ 205 °C; 230 °C (Screening Assessment 2015); 229 ÷ 231 °C (Health Council... 2015)
- temperatura wrzenia 782 °C (0,13 hPa) (Screening Assessment 2015)
- log P_{ow}: log współczynnika podziału oktanol-woda: przy pH 5 ÷ 9: 2,74 do -2,28; (Screening Assessment 2015) przy pH 7,4: 1,27 (Health Council... 2015)
- prężność pary: 3,37 · 10⁻²¹ mm Hg w 25 °C; 1,2 · 10⁻²² Pa (Health Council... 2015) 2,5 · 10⁻²³ Pa w 25 °C (HSDB 2018)
- rozpuszczalność w wodzie: dokсорubicyna – 92,8 mg/l w 25 °C (wartość szacowana); 65,1 mg/l (Screening Assessment 2015); 1 g/50 ml, tj. 2% (IARC 1976); 2,6 g/l (wartość szacowana), (HSDB 2018); dokсорubicyna (adriamycyna) – 20 g/l (IARC 1976); chlorowodorek dokсорubicyny (adriamycyna) – 20 g/l (Health Council... 2015; IARC 1976)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się w wodnych

roztworach alkoholi, umiarkowanie w bezwodnym metanolu, nie rozpuszcza się w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych stała dysocjacji 8,33 (Report on Carcinogens 2016).

- pKa

Uważa się, że leki, które gromadzą się w płynie zewnątrzkomórkowym, powinny być dawkowane w przeliczeniu na powierzchnię ciała (PC), która lepiej od masy ciała odzwierciedla ilość płynu zewnątrzkomórkowego i całkowitą ilość wody w organizmie. Poniżej podano przelicznik dawkowania na masę ciała z dawkowania na powierzchnię ciała według wzoru Mostellera (Kalkulator...):

$$PC(m^2) = \frac{\sqrt{\text{wzrost (cm)}^2 \cdot \text{masa (kg)}}}{3600}$$

$$\text{masa (kg)} = 3600 \cdot \frac{(PC)^2 (m^2)}{\text{wzrost (cm)}}$$

- 1,87 m² PC odpowiada osobie o masie 75 kg przy wzroście 167 cm,
- dawka [mg/m²] · 1,87 m²/75 kg = dawka [mg/m²] · 0,025 m²/kg = dawka [mg/kg].

W leczeniu dorosłych pacjentów najczęstszy schemat dawkowania polega na stosowaniu leku w dawkach 60 ÷ 75 mg/m² (1,5 ÷ 1,87 mg/kg mc.) w pojedynczym wlewie dożylnym przez 30 min w 21-dniowych odstępach aż do osiągnięcia całkowitej dawki 550 mg/m² (13,75 mg/kg mc.). W celu zapobiegania kardiomiopatii zaleca się, aby całkowita dawka skumulowana dokсорubicyny podana w ciągu całego życia pacjenta nie przekraczała 450 ÷ 550 mg/m² powierzchni ciała (11,25 ÷ 13,75 mg/kg mc.), (MEDAC 2012).

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Dokсорubicyna została odkryta jako metabolit mikroorganizmu. Dokсорubicyna jest wytwarzana przez zmutowany szczep *Streptomyces peucetius var. Caesius* przy użyciu *N*-nitrozo-*N*-metylouretanu. Metodyka stanowi tajemnicę producentów (Weiss 1992). *S. peucetius subsp caesius* jest jedynym mikroorganizmem używanym do produkcji dokсорubicyny.

Doksorubicyna jest produkowana komercyjnie z daunorubicyną (DNR), ponieważ szczepy wytwarzające DNR są dostępne na całym świecie (Hutchinson, Colombo 1999).

W Polsce doksorubicyna nie jest produkowana. W Europie została zarejestrowana w 1996 r. W 2009 r. była produkowana przez czterech producentów na świecie (dwóch w Europie i po jednym w Chinach i Azji Wschodniej), (SRI 2009). Chlorowodorek doksorubicyny był dostępny u ośmiu dostawców z USA (Report on Carcinogens 2016). W Kanadzie na podstawie dostępnych danych można było oszacować, że w 2007 r. do szpitali i aptek zostało sprzedanych na receptę 31 kg substancji. Doksorubicyna była również stosowana do celów weterynaryjnych, które nie są uwzględnione w tej ocenie (Screening Assessment 2015).

Zastosowanie

Doksorubicyna i jej chlorowodorek są lekami cytotatycznymi z grupy antybiotyków antracyklinowych, stosowanymi w antymitotycznej chemioterapii antynowotworowej. Są podawane dożylnie w celu leczenia różnych nowotworów. Zaleca się podawanie produktu leczniczego przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym, w 0,9-procentowym roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5-procentowym roztworze glukozy (50 mg/ml) w ciągu 2 ÷ 15 min (MEDAC 2012).

Doksorubicynę stosuje się w leczeniu następujących typów nowotworów:

- rak piersi,
- rak tkanki łącznej, więzadeł, kości i mięśni (mięsak),
- rak żołądka lub jelit,
- rak płuca,
- chłoniaki – nowotwory układu immunologicznego,
- białaczka,
- rak gruczołu tarczycy,
- zaawansowany rak jajnika i trzonu macicy (rak wyściółki macicy lub samej macicy),
- rak pęcherza moczowego,
- zaawansowany nerwiak niedojrzały (neuroblastoma),
- złośliwy nowotwór nerki u dzieci (guz Wilmsa),
- szpiczak (rak szpiku kostnego).

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (stan na dzień 1 stycznia 2017 r.) w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej znajdują się produkty lecznicze zawierające doksorubicynę, zestawione w tabeli 2.

Tabela 2.

Produkty lecznicze zawierające doksorubicynę, dopuszczone do obrotu na obszarze RP (Obwieszczenie... 2017)

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	Postać	Producent
Doxorubicin-Ebewe	Doxorubicini hydrochloridum	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji; dawka 2 mg/ml; wielkość opakowania 5 ml; 25 ml; 50 ml; 100 ml	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Austria
Doxorubicin Medac	Doxorubicini hydrochloridum	roztwór do infuzji; dawka 2 mg/ml; wielkość opakowania 5 ml; 10 ml; 25 ml; 75 ml; 100 ml	Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH Niemcy
Doxorubicinum Accord	Doxorubicini hydrochloridum	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji; dawka 2 mg/ml; wielkość opakowania 5 ml; 10 ml; 25 ml; 50 ml; 100 ml	Astron Healthcare Limited, Wielka Brytania
Adriblastina PFS	Doxorubicini hydrochloridum	roztwór do wstrzykiwania; dawka 2 mg/ml; wielkość opakowania 5 ml; 25 ml; 100 ml	Pfizer (Perth) Pty Limited Austria
Adriblastina R.D.	Doxorubicini hydrochloridum	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwania; dawka 10 mg oraz 50 mg; 1 fiol. proszku + 1 amp. rozp.	Actavis Italy S.p.A. Włochy

Preparaty zawierające dokсорубициnę do inhalacji nie zostały dotychczas w Polsce zarejestrowane, ale są stosowane na świecie (McCann 2002). Jednym ze sposobów ograniczenia ryzyka wystąpienia działań ubocznych jest wprowadzenie do leczenia uogólnionego raka piersi specjalnej – liposomalnej postaci dokсорубицины, np. leku Doxil oraz dokсорубицины na innych nośnikach, takich jak dendrymery, butylcyanoakrylany i nanocząstki dekstranu (Kuzmov, Minko 2015).

Dokсорубицина jest też stosowana w praktyce weterynaryjnej (Banco i in. 2011; Davis 1983; Neuwald i in. 2009; Silva i in. 2004).

Narażenie zawodowe

Pracownicy opieki zdrowotnej i personel pomocniczy mogą być narażeni na działanie dokсорубицины poprzez kontakt ze skórą podczas standardowej praktyki: pielęgniarstwa, farmaceutycznej czy lekarskiej, w wyniku styczności z wydaliniami leczonych pacjentów, w trakcie oczyszczania odpadów medycznych lub poprzez wdychanie proszku czy aerozolu podczas przygotowania roztworów do infuzji. Narażenie inhalacyjne na pary uważa się za nieistotne, biorąc pod uwagę bardzo niskie ciśnienie pary nasyconej. Substancja słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, stąd narażenie drogą pokarmową jest nieznaczące. Możliwe jest także stosowanie dokсорубицины w postaci aerozolu do inhalacji (Krzemińska i in. 2016; Sottani i in. 2010).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w 5 włoskich szpitalach w latach 2002-2007 wykazano, że dokсорубицина była obecna w moczu techników farmacji przygotowujących roztwory do chemioterapii oraz w moczu niektórych pielęgniarek. W próbkach moczu techników ($n = 265$) nie stwierdzono obecności dokсорубицины przed zmianą roboczą, natomiast stężenie dokсорубицины w moczu po zakończeniu zmiany roboczej wynosiło średnio 0,034 ng/ml (średnia geometryczna), a stężenie 95.

percentyla 0,593 ng/ml. U pielęgniarek w 4/5 próbek moczu stężenie dokсорубицины wahało się od 0,391 do 0,834 ng/ml (Sottani i in. 2010).

W badaniach próbek moczu pielęgniarek ($n = 56$; okres zatrudnienia > 5 lat) z dwóch szpitali onkologicznych w południowych Włoszech, pobranych pod koniec pracy przy przygotowaniu i podawaniu cytostatyków, w tym antracyklin (tygodniowo maksymalnie 150 mg DOX) wykazano zawartość dokсорубицины na maksymalnym poziomie 33,9 pg/μl (Pieri i in. 2010).

Pethran i in. (2003) oznaczyli dokсорубициnę w próbkach moczu pobranych od 100 pielęgniarek i techników farmaceutycznych z 14 niemieckich szpitali onkologicznych. Wyniki dodatnie uzyskano w przypadku 4,5% próbek. Stężenia dokсорубицины wahały się w granicach 5 ÷ 127 ng/l.

Dokсорубициnę oznaczono w ściekach onkologicznego szpitala w Wiedniu, w stężeniu od granicy wykrywalności metody, tj. 0,26 ÷ 1,35 μg/l (Lenz i in. 2007; Mahnik i in. 2007).

Dokсорубициnę wykryto w ściekach miejskiej oczyszczalni w Kanadzie, oczyszczonych bioosadach i próbkach odcieków ze składowisk śmieci w okresie od lipca do września 2012 r., w ilości 37,9 ÷ 303 ng/l dla cieczy i 163 ÷ 1790 ng/g dla ciał stałych (Smyth, Teslic 2013).

W NIOSH (2007) oszacowano, że 17 132 pracowników służby zdrowia, w tym 11 918 kobiet, było potencjalnie narażonych na działanie dokсорубицины w USA.

W Polsce, według informacji z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutaogennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, liczba osób narażonych łącznie na dokсорубициnę i jej chlorowodorek w 2016 r. wynosiła 587 (tabela 3.).

Tabela 3.

Narażenie na dokсорубициnę i jej chlorowodorek w Polsce (Centralny Rejestr Danych... 2016)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba kobiet w wieku < 45 lat	Liczba osób narażonych łącznie
2015	9	15	10	345	164	355
2016	12	23	28	559	283	587

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie toksyczne na pacjentów

Doksorubicyna jako lek cytostatyczny jest stosowana w roztworze w postaci kilkuminutowego wlewu dożylnego oraz do pęcherza moczowego, w krótkim 1-godzinnym wlewie lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 h. Doksorubicyny nie podaje się: podskórnie, domięśniowo, doustnie lub dokanałowo.

Zagrażające życiu uszkodzenie serca jest najpoważniejszym działaniem ubocznym leku. U pacjentów leczonych doksorubicyną inne główne skutki toksycznego działania obejmują: zawroty głowy, gorączkę, reakcję alergiczną objawiającą się dusznością i uciskiem w klatce piersiowej lub gardle, swędzącą wysypkę oraz działanie toksyczne na krew: zmniejszenie aktywności szpiku, niedokrwistość, zmniejszenie liczby leukocytów i małopłytkowość (Accord... 2014).

Działania niepożądane doksorubicyny zgłaszane na etapie badań klinicznych oraz podczas zarejestrowanej już terapii jako leku podanego dożylnie obejmują głównie, u od 1 do 10 na 100 osób (Accord... 2014):

- kardiomiopatię,
- zmiany w EKG,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenię, neutropenię),
- nudności, mdłości, wymioty,
- zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i jamy ustnej,
- jadłowstręt (zaburzenia jedzenia),
- biegunkę,
- chemiczne zapalenia pęcherza moczowego,
- łysienie (utrata włosów), zwykle przemijające,
- sepsę.

Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się w postaci zdarzeń wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych).

Wczesna (ostra) kardiotoksyczność doksorubicyny obejmuje głównie: przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. Opisywano także częstoskurcze, w tym: przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi. Objawy te zwykle świadczą

o przemijającej ostrej toksyczności i nie świadczą o możliwym rozwoju kardiotoksyczności opóźnionej.

Opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia doksorubicyną lub w ciągu od 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, lecz opisywano także późniejsze zdarzenia kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami subiektywnymi i obiektywnymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak: duszność, obrzęk płuc, obrzęk opadowy, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy.

Opisywano także takie działania podostre, jak: zapalenie osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego.

Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej doksorubicyną. Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca jest szacowane na około 1 ÷ 2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m² (7,5 mg/kg mc.) i powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450 ÷ 550 mg/m² (11,25 ÷ 13,75 mg/kg mc.). Nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m². Kardiotoksyczność po zastosowaniu doksorubicyny występuje także przy mniejszych dawkach skumulowanych, jeśli u pacjenta występują inne potencjalne czynniki ryzyka choroby układu krążenia (Accord... 2014; Chatterjee i in. 2010; MEDAC 2012).

Działanie toksyczne na krew

Doksorubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Głównym objawem toksyczności jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia), zazwyczaj osiągająca maksimum pomiędzy 10. a 14. dniem po podaniu. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów w większości przypadków wraca do prawidłowych wartości do 21. dnia. Mogą także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą: gorączka, zakażenia, sepsa, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon (Accord... 2014; Chatterjee i in. 2010; MEDAC 2012).

Ocena profilu toksyczności inhalacyjnej

Przeprowadzono ocenę profilu toksyczności inhalacyjnej doksorubicyny u 53 pacjentów z chorobą

nowotworową płuc. Najczęstsze rozpoznanie histologiczne obejmowało mięsaka ($n = 19$) i niedrobnokomórkowego raka płuca ($n = 16$). Aerozol dokсорубицины o wielkości cząstek $2 \div 3 \mu\text{m}$ podawano w 13 dawkach w zakresie $0,4 \div 9,4 \text{ mg/m}^2$ ($0,01 \div 0,235 \text{ mg/kg mc.}$). Inhalacje stosowano co 3 tygodnie. Jeden pacjent (mężczyzna w wieku 50 lat) zmarł podczas terapii, po otrzymaniu dokсорубицины w pojedynczej dawce $9,4 \text{ mg/m}^2$ ($0,235 \text{ mg/kg mc.}$). Nie obserwowano u niego znaczącej ogólnoustrojowej toksyczności leku, a za przyczynę śmierci uznano zapalenie płuc, wtórne do rozległego obciążenia nowotworem. U dwóch pacjentów leczonych największą dawką stwierdzono ciężką toksyczność, przejawiającą się niewydolnością oddechową. U niektórych pacjentów, którzy otrzymali dokсорубициnę w dawce $\geq 4,8 \text{ mg/m}^2$ ($0,117 \text{ mg/kg mc.}$), więcej niż dwukrotnie, wystąpiło nieznaczne zmniejszenie wartości: należnej natężonej pojemności życiowej (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) lub zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla w płucach (DLCO). Spośród 11 pacjentów leczonych dokсорубициną w dawce $7,5 \text{ mg/m}^2$ tylko u jednego wystąpiły objawy zmniejszenia natężonej pojemności życiowej pierwszosekundowej $> 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. U większości pacjentów zmienne testów czynnościowych płuc pozostawały względnie stabilne – zmniejszenie parametrów funkcji płuc przypisano postępującej chorobie. Dawkę $9,4 \text{ mg/m}^2$ ($0,235 \text{ mg/kg mc.}$) przyjęto jako tzw. „dawkę DLT”, tj. dawkę ograniczającą leku, ze względu na działanie toksyczne na płuca. Skutki niepożądane obejmowały niezależnie od dawki następujące objawy: kaszel ($n = 27$), duszność ($n = 9$), ból

w klatce piersiowej ($n = 5$), świszczący oddech ($n = 4$), chrypka ($n = 3$), krwioplucie ($n = 1$) oraz skurcz oskrzeli ($n = 1$). Toksyczność ogólnonarządowa była określona jako łagodna i przejściowa i obejmowała: ból gardła (10), anoreksję (8), zaburzenia smaku (7), zmęczenie (6), nudności (5), ból języka (4), tachykardię (3) i dyspepsję (2). U jednego pacjenta wystąpiły: zwiększone wydzielanie śliny, przejściowy wzrost ciśnienia krwi, wypadanie włosów, wysypka, metaliczny zapach potu, odwracalna eozynofilia i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory z 53% do poziomu 45%. U jednego pacjenta wystąpił przemijający, bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej do maksimum 113 jednostek/l, która powróciła do normy po zakończeniu leczenia. Żaden pacjent nie miał zapalenia błon śluzowych. Nie stwierdzono wpływu dokсорубицины na odżywianie i nie było dowodów działania toksycznego na krew. Przy dawkach $< 3,0 \text{ mg/m}^2$ stężenie maksymalne (C_{max}) dokсорубицины we krwi nie przekroczyło 10 ng/ml . Przy dawkach $3,8 \div 7,5 \text{ mg/m}^2$ C_{max} było liniowo zależne od dawki.

Autorzy wnioskowali, że wdychanie dokсорубицины w dawkach mniejszych od $7,5 \text{ mg/m}^2$, w odstępach czasu co 3 tygodnie, przez pacjentów z nowotworem płuc, którzy mają czynność płuc o prawidłowym lub umiarkowanym upośledzeniu, jest bezpieczne.

Kolejnych 36 pacjentów włączonych do tego badania na poziomie dawki 6 mg/m^2 ($0,15 \text{ mg/kg mc.}$) lub $7,5 \text{ mg/m}^2$ ($0,1875 \text{ mg/kg mc.}$) uskarżało się na: łysienie, zmęczenie, nudności, biegunkę, brak łaknienia i kaszel o łagodnym stopniu nasilenia określonym jako stopień $1 \div 2$ (tabela 4.), (Otterson i in. 2007; 2010).

Tabela 4.
Toksyczność inhalacyjna dokсорубицины u pacjentów

Skutki	Dawka	
	6 mg/m^2 ($0,15 \text{ mg/kg mc.}$), $n = 28$	$7,5 \text{ mg/m}^2$ ($0,1875 \text{ mg/kg mc.}$), $n = 8$
	n, %	
Zmęczenie	2 (7,1)	0 (0,0)
Nudności	1 (3,6)	0 (0,0)
Zaparcie	1 (3,6)	1 (12,5)
Biegunka	1 (3,6)	0 (0,0)
Kaszel	1 (3,6)	0 (0,0)
Wymioty	2 (7,1)	0 (0,0)
Neuropatia	2 (7,1)	0 (0,0)
Hiponatremia	0 (0,0)	2 (25,0)
Odwodnienie	1 (3,6)	0 (0,0)
Neuropatia	1 (3,6)	0 (0,0)
Neutropenia	12 (42,9)	6 (75,0)
Leukopenia	4 (14,3)	1 (12,5)

U 24 pacjentów z rakiem płuca (głównie mięsakami i rakami niedrobnokomórkowymi, rakami pęcherzykowo-oskrzelowymi oraz międzybłoniami) Sharma (2002) zastosował w leczeniu klinicznym chlorowoderek doksorubicyny wziewnie, w dawkach 16 mg/ml (1,5 mg/m²) oraz 24 mg/ml (3,8 mg/m²), w roztworze wodno-etanolowym, co 3 tygodnie, maksimum 6-krotnie. U jednego pacjenta stwierdzono 20-procentowe zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (FVC). Opisano występowanie takich objawów, jak: kaszel, niedotlenienie głównie w momencie inhalacji leku, utratę apetytu, wypadanie włosów. U niektórych pacjentów wystąpiły przemijające duszności. Nie stwierdzono zmian hematologicznych.

Reakcje skórne

Doksorubicyna nie była badana w testach skórnych z powodu wysokiej toksyczności skórnej. W wyniku podania doksorubicyny na skórę występowało: wyznaczenie, owrzodzenie skóry i wolno rozwijająca się martwica okołonaczyniowa przypominająca zmiany skórne wywołane substancjami żrącymi.

Toksyczność ostra i przedłużona

Opisano przypadki zgonów pacjentów leczonych doksorubicyną w dawkach 250 mg/m² lub 500 mg/m². Przedawkowanie doksorubicyny prowadzi do zahamowania czynności szpiku (szczególnie leukopenii i małopłytkowości) i ostrych zmian w sercu (Accord... 2014).

Toksyczność przewlekła

Skumulowana dawka doksorubicyny przekraczająca 550 mg/m² zwiększa ryzyko kardiomiopatii i może prowadzić do niewydolności serca (Accord... 2014).

Działanie toksyczne jako skutek narażenia zawodowego

Producenci doksorubicyny w kartach charakterystyki wskazują, że inhalacja pyłu lub aerozolu jest niebezpieczna dla zdrowia – może powodować: dyskomfort, nudności, wymioty, supresję szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, utratę włosów oraz kardiotoxyczność. Kontakt z oczami może powodować: przemijający dyskomfort, łzawienie i zaczerwienienie spojówek. Kontakt ze skórą może być przyczyną działania układowego, szczególnie w przypadku kontaktu z otwartymi ranami lub uszkodzoną skórą. Wykazano, że długotrwałe narażenie na pył może

powodować zmiany parametrów funkcji płuc oraz reakcje alergiczne (Actavis 2011; Pfizer Ltd. 2017; Santa Cruz... 2007; Science Lab. Inc. 2013; Sicor... 1998).

Badaniem ankietowym objęto personel medyczny i farmaceutyczny oddziałów onkologicznych szpitali i aptek przygotowujących roztwory cytostatyków do wlewów, mający kontakt z lekami cytostatycznymi podczas ich przygotowywania i podawania chorym w województwach: mazowieckim, łódzkim, opolskim, śląskim i pomorskim. W badaniu ankietowym wzięło udział 140 osób, wypełnione formularze otrzymano od 94 osób. W badaniu wzięli udział: farmaceuci, lekarze, pielęgniarki i personel pomocniczy – 78% ankietowanych było zatrudnionych na szpitalnych oddziałach stacjonarnych, około 4-krotnie mniej (18%) pracowało w aptece szpitalnej, a tylko 3% na oddziale dziennym lub w ambulatorium. Większość uczestników stanowiły kobiety (98%). Postaci cytostatyków, na które personel był narażony podczas pracy, stanowiły: roztwór płynny 99%, tabletki/kapsułki 74%, proszek 59%, ampułkostrzykawki 2%. Pośród najczęściej wykonywanych czynności, podczas których narażenie na kontakt z cytostatykami miało miejsce, wymieniano: przygotowywanie leków (60%), podłączanie i odłączanie kroplówki (55% i 20%), kontakt z wydzielinami i wydaliniami pacjenta (6%), utylizacja odpadów (4%), transport na oddział (1%).

Znaczna większość pracowników ośrodków ochrony zdrowia podawała, że była narażona na różne grupy cytostatyków, w tym 15% wskazało na kontakt z chlorowodorkiem doksorubicyny. U ponad połowy ankietowanych najczęściej występowały zmiany skórne (zaczerwienienie, wysypka) – aż 32% zmian dotyczyło grupy wiekowej 31 ÷ 50 lat. Stosunkowo duża liczba osób zauważyła u siebie nasilenie wypadania włosów (45%) i alergię (37%), również najczęstsze u badanych w wieku 31 ÷ 50 lat (odpowiednio: 22% i 25%). Około 1/3 ankietowanych cierpiało na choroby układu oddechowego. 40% badanych nie skarżyło się na choroby układu krwiotwórczego, choroby wątroby i choroby nerek (Krzemińska i in. 2016; Szewczyńska, Pośniak 2018).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych doksorubicyny dla zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 5.

Doksorubicyna spełnia kryteria klasyfikacji do kategorii toksyczności ostrej 4.: działa szkodliwie po połknięciu.

Tabela 5.

Mediany dawek śmiertelnych doksorubicyny dla zwierząt doświadczalnych

Zwierzę	Droga podania	LD ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dootrzewnowo	16 mg/kg mc.	Sax's Dangerous... 2004
Szczur	dożylnie	12,6 mg/kg mc.	IARC 1976
Mysz	dożołądkowo	570 mg/kg mc.	Sax's Dangerous... 2004
Mysz	dootrzewnowo	10,7 mg/kg mc.	Sax's Dangerous... 2004
Mysz	dożylnie	9,4 mg/kg mc.	IARC 1976
Mysz	podskórnice	15,98 mg/kg mc.	Sax's Dangerous... 2004
Królik	dożylnie	6 mg/kg mc.	IARC 1976
Pies	dożylnie	2,4 mg/kg mc.	Sax's Dangerous... 2004

Doświadczenia na zwierzętach ograniczono do schematów narażenia odzwierciedlających procedurę podawania leku pacjentowi i nie uwzględniono żadnych dróg narażenia istotnych dla sytuacji zawodowej. Schemat badania toksyczności doksorubicyny u zwierząt obejmował zwykle jednorazowe lub kilkukrotne podanie doksorubicyny dożylnie, w odstępach najczęściej 21dniowych. Ponieważ badania te nie spełniają wymagań stawianych badaniom podprzewlekłym i przewlekłym, postanowiono opisać wyniki tego typu obserwacji w niniejszym rozdziale. Należy podkreślić, że w większości przypadków autorzy badań podają dawki doksorubicyny użyte do eksperymentu w mg na m² powierzchni ciała zwierzęcia. Nie zawsze jest możliwe przeliczenie podanych dawek na kg masy ciała zwierzęcia, ponieważ zazwyczaj masa ciała zwierzęcia nie jest podawana. Problem dotyczy głównie psów. Tam gdzie to było możliwe, podano w przybliżeniu przeliczenie stosowanych dawek na kg masy ciała.

Główny kierunek badań toksyczności doksorubicyny obejmował przede wszystkim kardiotoxycyzm na różnych gatunkach zwierząt, głównie na psach.

Kardiomiopatię obserwowano u wszystkich psów, którym podawano doksorubicynę dożylnie w całkowitej dawce 400 mg/m² (co odpowiada około 20 mg/kg mc.), w równomiernie podzielonych dawkach tygodniowych, przez 20 tygodni. Niewielka część psów padła z powodu zastoinowej niewydolności serca i toksyczności przewodu pokarmowego przed zakończeniem eksperymentu. Uważa się, że ryzyko zastoinowej niewydolności serca u psów

wzrasta znacznie powyżej całkowitej dawki doksorubicyny wynoszącej 300 mg/m² (około 15 mg/kg mc.), (Veterinary... 1982).

Po zastosowaniu leczenia doksorubicyną u psa z naczyńniakomięsakiem śledziony na podstawie schematu: 6 dawek – dawka skumulowana 240 mg/m² (około 12 mg/kg mc.) w odstępach 3-tygodniowych wystąpił nagły zgon z powodu zawału serca (*Banco* i in. 2011).

Kliniczne objawy kardiomiopatii obserwowano w dawce skumulowanej 150 mg/m² (około 7,5 mg/kg mc.). Oceniono, że małe psy były bardziej podatne na działanie kardiotoxyczne doksorubicyny, objawy kliniczne występowały już w dawce 30 mg/m² (około 1,5 mg/kg mc.), (*Berg* i in. 1995).

Mauldin i in. (1992) ocenili, że 90 mg/m² (około 4,5 mg/kg mc.) to dawka doksorubicyny, która powoduje działanie kardiotoxyczne u psów, możliwe do wykazania za pomocą EKG.

Szesnastu psom, samicom z nowotworami sutka, podawano doksorubicynę dożylnie, 3 razy w odstępie 21 dni, w dawce 30 mg/m². Dziewięć zwierząt otrzymało substancję w 3 dawkach, pięć zwierząt w 2 dawkach, a dwa psy otrzymały doksorubicynę w jednorazowej dawce. Jedno zwierzę padło z powodu wystąpienia ostrych skutków działania toksycznego. U czterech psów wystąpiły ostre skutki działania toksycznego na krew oraz ze strony układu pokarmowego. Skutki działania na krew obserwowano u wszystkich zwierząt, które przeżyły 1 tydzień po zakończeniu terapii (leukopenię i neutropenię u 14 zwierząt, trombocytopenię u 11, anemię u 6). U 12 psów wystąpiły: objawy ze strony układu

pokarmowego, anoreksja, wymioty i wodniste stolce. U żadnego psa nie stwierdzono kardiotoxyczności (Neuwald i in. 2009).

W innym badaniu dokсорubicyna u psów w dawce 30 mg/m² powodowała zmiany hematologiczne w postaci leukopenii i trombocytopenii, od około 7 do 14 dni po leczeniu, które zwykle ustępowały po około 17 ÷ 20 dniach (Davis 1983; Silva i in. 2004).

Dziewięć psów z chłoniakiem o średnim lub wysokim stopniu złośliwości otrzymywało dożylnie dokсорubicynę w dawce 10 mg/m² (około 0,5 mg/kg mc.) przez 15 tygodni. Siedem psów uzyskało częściową ($n = 5$) lub całkowitą ($n = 2$) remisję (od 7 do 231 dni). Skutki działania toksycznego dokсорubicyny obserwowano u 3 psów. Objawy zatrucia były łagodne i obejmowały: zapalenie okrężnicy ($n = 1$), wymioty ($n = 1$), neutropenię ($n = 1$) i ospałość ($n = 1$). Najmniejszą liczbę neutrofilów (1 876 komórek/mikrolitr) we krwi obserwowano u jednego psa po podaniu 7 dawek dokсорubicyny (Ogilvie i in. 1991).

Dwudziestu psom (w większości były to większe rasy psów) z zaawansowanym naczyniakomięsakiem skóry podawano dożylnie dokсорubicynę w dawce 30 mg/m² (około 1,5 mg/kg mc.), co drugi tydzień, w sumie 5 razy. U 9 psów wystąpiła neutropenia, a u 5 psów dodatkowo zapalenie żołądka i jelit. U żadnego zwierzęcia nie stwierdzono gorączki lub objawów sepsy i nie wymagały one hospitalizacji związanej z toksycznością. 16/20 psów padło lub zostało poddanych eutanazji z powodu postępującego nowotworu. Cztery psy żyły bez objawów nawrotu nowotworu: 243, 351, 384 i 605 dni. U psów, które przeżyły 1 rok lub dłużej, nie rozwijały się kliniczne objawy kardiomiopatii lub zmiany echokardiograficzne wskazujące na indukowanie kardiotoxyczności. U 5/11 psów na podstawie wyników oceny histopatologicznej serca wykazano umiarkowane do ciężkiego zwłóknienie i łagodne do umiarkowanych zmiany w obrębie wakuoli (Sorenmo i in. 2004).

Phillips i in. (1998) rekomendują dawkę dokсорubicyny 1 mg/kg mc. jako bezpieczną dla psów o masie ciała < 20 kg.

Kardiotoxyczność dokсорubicyny była znacznie zmniejszona przy podawaniu jej w postaci liposomalnej. U królików (nowozelandzkie, białe, $n = 15 ÷ 25$ /grupę) i psów (samce i samice beagle, $n = 6$ /pleć/grupę) obserwowano działanie kardiotoxyczne kapsułkowanej (lizosomalnej) i niekapsułkowanej dokсорubicyny od 1 do 5 tygodni po podaniu dożylnym. Nie stwierdzono kardiotoxyczności u psów, którym podawano dokсорubicynę liposomalną w dawkach:

0,25; 0,75 lub 1 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie, łącznie 10 razy. Natomiast u wszystkich psów, którym podano taką samą skumulowaną dawkę wolnej dokсорubicyny, obserwowano kardiotoxyczność, przejawiającą się wakuolizacją i utratą miofibrili w mięśniu sercowym w obu punktach czasowych. U królików, którym podawano „wolną” dokсорubicynę w dawce skumulowanej 12 ÷ 14 mg/kg mc., stwierdzono postępującą kardiomiopatię. Dla porównania u zwierząt, którym podawano kapsułkowaną dokсорubicynę w tej samej dawce, kardiotoxyczność wystąpiła u 16%. Pięć królików leczonych „wolną” dokсорubicyną padło z powodu zastoinowej niewydolności serca (Working i in. 1999).

U sześciu kotów oceniono toksyczność ogólnoustrojową dokсорubicyny po podaniu dożylnym w dawce 30 mg/m², w odstępach co 21 dni, w łącznej dawce 300 mg/m². Koty zostały zabite 3 tygodnie po ostatnim zabiegu. Częściowa lub całkowita anoreksja wystąpiła u wszystkich kotów ze znaczną utratą masy ciała występującą po kumulacji dokсорubicyny do dawki 150 mg/m². U wszystkich kotów wystąpiły także łagodne wymioty i biegunka. U czterech kotów po skumulowanej dawce 170 ÷ 240 mg/m² obserwowano zmiany echokardiograficzne. U wszystkich zwierząt w badaniu histologicznym obserwowano wakuolizację w miocytach i miocytolizę. U dwóch kotów wykryto zaburzenia czynności nerek charakteryzujące się rosnącą azotemią. Mocz u obu kotów był początkowo bardzo stężony, ale ciężar właściwy moczu z czasem zmniejszał się, pomimo ciągłego wzrostu azotu mocznikowego (BUN). Inne nieprawidłowości, w tym proteinuria, nie zostały wykryte w moczu tych kotów. Średnie wartości klirensu kreatyniny również znacznie zmniejszyły się podczas całego badania. Podczas sekcji u wszystkich kotów stwierdzono na podstawie wyników badania histologicznego objawy niewydolności nerek (O'Keefe i in. 1993).

Trzydzieści samców szczurów Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*, Hsd: SD) o masie ciała 250 ÷ 300 g otrzymywało dokсорubicynę dootrzewnowo według schematu:

- harmonogram DOX₁ ($n = 10$): obejmował pojedynczą dawkę 10 mg/kg mc.,
- harmonogram DOX₂ ($n = 10$): obejmował 10 wstrzyknięć dokсорubicyny w dawce 1 mg/kg mc. przez 10 kolejnych dni,
- harmonogram DOX₃ ($n = 10$): obejmował 5 wstrzyknięć dokсорubicyny w dawce 2 mg/kg mc., raz w tygodniu, przez 5 tygodni.

Dla wszystkich schematów leczenia skumulowana dawka dokсорубицины wynosiła 10 mg/kg mc. U wszystkich zwierząt pozostałych przy życiu oceniano ciśnienie krwi i czynność serca. Śmiertelność 80-procentową zaobserwowano w 28. dniu badania w grupie zwierząt DOX₁, podczas gdy w grupach DOX₂ i DOX₃ 80% śmiertelności wystąpiło odpowiednio w dniach 107. i 98.

Wykazano spadek masy ciała zwierząt tylko w grupie DOX₁. U zwierząt w grupie DOX₁ wykazywano takie objawy związane z leczeniem dokсорубициną, jak: zmierzwiłone futro, czerwono-pomarańczowy odcień sierści, czerwony wysięk wokół oczu i śpiączka. W drugim tygodniu u 40% zwierząt w grupie DOX₁ było wyraźnie zaznaczone wodobrzusze, co opisano jako skutek działania kardiotoxycznego. U zwierząt w grupie DOX₂ i DOX₃ nie stwierdzono żadnych zmian w wyglądzie sierści i oczu ani wodobrzusza.

W grupie DOX₁ stwierdzono znaczący ($p < 0,05$) spadek skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi w pierwszym tygodniu. Wartości te zaczęły się normalizować w drugim tygodniu i nie różniły się znacząco od wartości wyjściowej w tygodniu 2. lub 3. Dla grup DOX₂ i DOX₃ ciśnienie krwi w warunkach *in vivo* nie zmieniło się znacząco przez cały okres obserwacji. W grupie DOX₁ wykazano umiarkowane poszerzenie lewej komory i stwierdzono objawy niewydolności serca za pomocą echokardiografii. W grupach DOX₂ i DOX₃ w echokardiografii wykazano, że objawy niewydolności serca były widoczne, ale były znacznie słabiej nasilone i miały dłuższy okres latencji. W przypadku DOX₁ brak było znaczących różnic w częstości akcji serca pomiędzy tygodniami od 1. do 3., ale częstość akcji serca zmniejszała się konsekwentnie dla szczurów DOX₂ i DOX₃ pomiędzy 8. a 15. tygodniem (Hayward, Hydock 2007).

Myszom Juvenile DBA/2J podawano dootrzewnowo dokсорубициnę w dawce 5 mg/kg mc. (dawka skumulowana 25 mg/kg mc.) od 2. tygodnia życia przez okres 5 tygodni, 1 raz/tydzień. U zwierząt obserwowano spadek czynności skurczowej serca, któremu towarzyszyły wyraźna atrofia i niski poziom apoptozy kardiomiocytów. Funkcja skurczowa serca poprawiała się podczas okresu rekonwalescencji, ale była obniżona w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała roztwór soli fizjologicznej. Po odstawieniu dokсорубицины obserwowano zwiększone poziomy apoptozy kardiomiocytów i współistniejące zwłóknienie mięśnia sercowego (Zhu i in. 2008).

Szczurom samcom Albino ($n = 5$) podawano dokсорубициnę dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg mc. (dawka mała) lub 1 mg/kg mc. (dawka terapeutyczna). U zwierząt stwierdzono zahamowanie przyrostu masy ciała, mierzonej dwa razy w tygodniu w: 1.; 4.; 8.; 12.; 16. i 20. dniu, zarówno w dawce małej, jak i terapeutycznej. U szczurów otrzymujących dokсорубициnę przez kolejne 20 dni stwierdzono działanie hepatotoksyczne, szczególnie przy dawkach terapeutycznych, przejawiające się zwłóknieniem wątroby, manifestującym się obecnością wielu ogniskowych komórkowych zmian ziarniniakowych (El-Sayyad i in. 2009).

U szczurów Sprague-Dawley, które otrzymały śródskórną 1 mg dokсорубицины, stwierdzono martwicę w miejscu wstrzyknięcia. Największe owrzodzenia miały średnią średnicę 21,25 mm ($p < 0,05$) dwa tygodnie po wstrzyknięciu (Bruce i in. 1981; Rudolph i in. 1979; Vargel i in. 2002). W badaniu myszy, którym podawano dokсорубициnę śródskórną lub okołonacyniowo, wykazano występowanie długo utrzymujących się zmian skórnych i, w niektórych przypadkach, ogólnonarządową toksyczność (Balsari i in. 1989).

W tabeli 6. przedstawiono dane ilościowe dotyczące występowania skutków toksycznych dokсорубицины u narażanych zwierząt po podaniu związku drogą dożylną i dootrzewnową.

U 28 psów w wieku 1,5 ÷ 16 lat (średnio 10 lat), o średniej masie ciała 31,9 kg, badano skuteczność terapeutyczną dokсорубицины w postaci aerozolu w leczeniu raka płuc. DOXHCl o stężeniu 16 mg/ml, rozpuszczony w 20-procentowym etanolu, podawano jeden raz na dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki docelowej w płucach 3 mg/m². Nie obserwowano działania układowego (również kardiotoxycznego) związanego z terapią. Nie stwierdzono klinicznych lub radiograficznych skutków zapalenia bądź zwłóknienia płuc. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian morfologicznych i biochemicznych we krwi dwa tygodnie po zakończeniu terapii. U połowy leczonych psów w ciągu 1 ÷ 10 dni terapii skutki działania miejscowego obejmowały kaszel. Zmiany histologiczne w mięśniu sercowym obserwowano u 2 psów, jednak okazało się, że zwierzęta te otrzymywały wcześniej dokсорубициnę drogą dożylną. Zmiany histologiczne obejmowały: łagodne do umiarkowanych zmiany zapalne w płucach ($n = 8$), łagodne do umiarkowanych śródmiąższowe ogniskowe zwłóknienia ($n = 5$), łagodny rozrost histiocytów w pęcherzykach płucnych ($n = 3$), proliferację pneumocytów typu II ($n = 3$), (Hershey i in. 1999).

Tabela 6.

Zestawienie danych ilościowych dotyczących występowania skutków toksycznych doksorubicyny u zwierząt narażanych drogą dożylną i dootrzewnową

Gatunek zwierząt	Dawka	Skutek	Piśmiennictwo
		Dożylnie	
Psy	400 mg/m ² (ok. 20 mg/kg mc.), (całkowita dawka) w równomiernie podzielonych dawkach tygodniowych, 20 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> – kardiomiopatia u wszystkich psów, – część psów padła z powodu zastoinowej niewydolności serca i toksyczności przewodu pokarmowego przed zakończeniem eksperymentu 	Veterinary... 1982
Psy	300 mg/m ² (ok. 15 mg/kg mc.) (całkowita dawka)	znacznym wzroście ryzyka zastoinowej niewydolności serca	Veterinary... 1982
Koty (n = 6)	300 mg/m ² (całkowita dawka) po 30 mg/m ² , w odstępach co 21 dni	<ul style="list-style-type: none"> – częściowa lub całkowita anoreksja przy dawce skumulowanej 150 mg/m²; u wszystkich kotów wystąpiły także łagodne wymioty i biegunka, – zmiany echokardiograficzne obserwowano u czterech kotów po skumulowanej dawce 170 ÷ 240 mg/m², – w badaniu histologicznym wykazano wakuolizację w miocytach i miocytolizę u wszystkich zwierząt, – zaburzenia czynności nerek, charakteryzujące się rosnącą azotemią z coraz bardziej rozcieńczonym moczem wykryto u dwóch kotów; podczas sekcji wszystkie koty miały histologiczne objawy niewydolności nerek 	O'Keefe i in. 1993
Psy	240 mg/m ² (ok. 12 mg/kg mc.), (dawka skumulowana) 6 dawek – w odstępach 3-tygodniowych	nagły zgon z powodu zawału serca	Banco i in. 2011
Psy	150 mg/m ² (ok. 7,5 mg/kg mc.), (dawka skumulowana)	kliniczne objawy kardiomiopatii	Bergi i in. 1995
Psy	90 mg/m ² (ok. 4,5 mg/kg mc.)	działanie kardiotoksyczne u psów, manifestujące się zmianami w EKG	Mauldin i in. 1992
Psy	30 mg/m ² (ok. 1,5 mg/kg mc.)	objawy kliniczne kardiomiopatii	Bergi i in. 1995
Psy ♀ (n = 16)	30 mg/m ² 3 razy w odstępie 21 dni	<ul style="list-style-type: none"> – ostre skutki działania toksycznego na krew (leukopenia i neutropenia u 14/16, trombocytopenia u 11/16, anemia u 6/16), – u 12 psów wystąpiły objawy ze strony układu pokarmowego: anoreksja, wymioty, wodniste stolce 	Neuwald i in. 2009
Psy	30 mg/m ²	zmiany hematologiczne (leukopenia i trombocytopenia) 7 ÷ 14 dni po leczeniu, które zwykle ustępowały po ok. 17 ÷ 20 dniach	Davis 1983 Silva i in. 2004
Psy (n = 20)	30 mg/m ² (ok. 1,5 mg/kg mc.), co drugi tydzień, w sumie 5 razy	<ul style="list-style-type: none"> – u 9/20 neutropenia, u 5/20 dodatkowo zapalenie żołądka i jelit, – u psów, które przeżyły 1 rok lub dłużej, nie rozwijały się kliniczne objawy kardiomiopatii lub zmiany echokardiograficzne świadczące o indukowaniu kardiotoksyczności 	Sorenmo i in. 2004
Króliki	12 ÷ 14 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> – kardiomiopatia, – śmierć z powodu zastoinowej niewydolności serca 	Working i in. 1999
Psy (n = 9)	10 mg/m ² (ok. 0,5 mg/kg mc.), przez 15 tygodni	toksyczność rozwinęła się u 3/9; objawy zatrucia były łagodne i obejmowały: zapalenie okrężnicy (n = 1), wymioty (n = 1), neutropenię (n = 1) i ospałość (n = 1)	Ogilvie i in. 1991
Psy	0,25; 0,75 lub 1 mg/kg raz na 3 tygodnie, łącznie 10 razy	kardiotoksyczność przejawiająca się wakuolizacją i utratą miofibrili w mięśniu sercowym	Working i in. 1999
Psy (n < 20 kg)	1 mg/kg mc.	rekomenowana dawka bezpieczna ze względu na kardiotoksyczność	Phillips i in. 1998

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Dawka	Skutek	Piśmiennictwo
		Dootrzewnowo	
Myszy Juvenile DBA/2J	25 mg/kg mc. (dawka skumulowana) od 2. tygodnia życia przez okres 5 tyg., 1 raz/tydz. w dawce 5 mg/kg mc.	<ul style="list-style-type: none"> – spadek czynności skurczowej serca, któremu towarzyszyła wyraźna atrofia, – niski poziom apoptozy kardiomiocytów 	Zhu i in. 2008
Szczury SPrague-Dawley ♂ (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> – 10 mg/kg mc. (dawka skumulowana – dla wszystkich schematów leczenia), – grupa DOX₁ (n = 10): pojedyncza dawka 10 mg/kg mc., – grupa DOX₂ (n = 10): 10 wstrzyknięć w dawce 1 mg/kg mc. przez 10 kolejnych dni, – grupa DOX₃ (n = 10): 5 wstrzyknięć w dawce 2 mg/kg mc., raz/tydz./5 tyg. 	<p>DOX₁</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie masy ciała, – występowanie objawów związanych z leczeniem: zaniedbana sierść o czerwonawo-pomarańczowym odcieniu, czerwony wysięk wokół oczu i śpiączka – u 40% zwierząt wyraźnie zaznaczone wodobrzusze w 2 tygodniu, interpretowane jako skutek działania kardiotoxycznego – znaczący ($p < 0,05$) spadek skurczowego, rozkurczowego, i średniego ciśnienia tętniczego w 1. tygodniu (wartości te zaczęły się normalizować w drugim tygodniu i nie różniły się znacząco od wartości wyjściowej w tygodniu 2. lub 3. – umiarkowane poszerzenie lewej komory i objawy niewydolności serca diagnozowane za pomocą echokardiografii; <p>DOX₂ i DOX₃</p> <ul style="list-style-type: none"> – objawy niewydolności serca słabiej nasilone niż w grupie DOX₁, z dłuższym okresem latencji, diagnozowane za pomocą echokardiografii 	Hayward, Hydock 2007
Szczury Albino ♂ (n = 5)	0,2 mg/kg mc. (dawka niska) i 1 mg/kg mc. (dawka terapeutyczna) 20 dni	masywna hepatotoksyczność, szczególnie przy dawkach terapeutycznych, przejawiająca się zwłóknieniem wątroby, manifestującym się obecnością wielu ogniskowych zmian ziarniniakowych	El-Sayyad i in. 2009
Szczury Albino ♂ (n = 5)	0,2 mg/kg mc. (dawka niska) lub 1 mg/kg mc. (dawka terapeutyczna)	zahamowanie przyrostu masy ciała, zarówno w dawce niskiej, jak i terapeutycznej	El-Sayyad i in. 2009

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

W innym badaniu stosowano inhalacyjnie aerozol doksorubicyny u 6 psów rasy Beagle w dawkach $1 \div 10 \text{ mg/m}^2$ (całkowita dawka deponowana), (ang. *total deposited dose*). Doksorubicyna w dawkach powyżej 3 mg/m^2 powodowała ostre miejscowe działanie toksyczne (Melillo, Balzano 1996).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej doksorubicyny.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Doksorubicyna działa mutagennie i genotoksycznie (IARC 1976; 1982; 1987; Matney i in. 1985; Suter i in. 1980).

Działanie mutagenne doksorubicyny wykazano w testach na bakteriach (*Au i in.* 1981; *Bhuyan i in.* 1983; *Matheson i in.* 1978; *McCann, Ames* 1976; *McCann i in.* 1975), na komórkach ssaków w warunkach *in vitro* (*Bhuyan i in.* 1983; *Marquard i in.* 1976; *Matheson i in.* 1978; *Suter i in.* 1980) i *in vivo* u *Drosophila* (*Clements i in.* 1984). Doksorubicyna powodowała anomalie chromosomowe w komórkach chomika (*Au, Hsu* 1980; *Au i in.* 1980; 1981; *Bhuyan i in.* 1983; *West i in.* 1981) i ludzkich limfocytach w warunkach *in vitro* (*Vig* 1971) oraz w komórkach szpiku kostnego myszy w warunkach *in vivo* (*Au i in.* 1980; *Kram i in.* 1979). Powodowała transformację w fibroblastach u myszy i w komórkach zarodkowych u szczura rasy Fischer (*Marquard i in.* 1976; *Price i in.* 1975). U pacjentów leczonych doksorubicyną wykazywano znaczący wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych (*Musilova i in.* 1979; *Nevstad* 1978). Mechanizm działania obejmuje interkalację sąsiednich par zasad podwójnej helisy DNA, co zapobiega ich replikacji i skutkuje uszkodzeniem DNA i wiązaniem enzymów powiązanych z DNA, takich jak topoizomeraza II. Hamowanie topoizomerazy generuje stres oksydacyjny, który przyczynia się do rozwoju mutagenności i genotoksyczności (*Chatterjee i in.* 2010; *Farmaki i in.* 2011; *Islaih i in.* 2005; ; *Lehmann i in.* 2003; *Lyu i in.* 2007; *McClendon, Osheroff* 2007; *Navarro i in.* 2006; *Pereira i in.* 2011; *de Rezende i in.* 2009; *de Rezende i in.* 2011; *de Sousa i in.* 2009; *Spencer i in.* 2008; *Tacar i in.* 2013; *Valadares i in.* 2008).

Według ekspertów DECOS doksorubicyna jest genotoksycznym kancerogenem o bezprogowym wielokierunkowym mechanizmie genotoksyczności (Health Council... 2015).

Działanie w warunkach in vitro*Działanie mutagenne*

Doksorubicyna wywoływała mutacje odwrotne u *Salmonella* Typhimurium 908 bez aktywacji metabolicznej (*McCann i in.* 1975). W dawce 0,1 ÷ 1,0 µg/płytkę oraz 6,5; 32,5; 65 lub 130 mM wykazywała działanie mutagenne u *Salmonella* Typhimu-

rium TA 98 bez aktywacji metabolicznej, natomiast nie wykazywała działania mutagennego u *Salmonella* Typhimurium TA 1535; 1537; 1538; 100 zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji (*Au i in.* 1981; *Bhuyan i in.* 1983; *Matheson i in.* 1978).

Doksorubicyna indukowała mutacje w komórkach V79 chomika w zakresie stężeń 0,01 ÷ 0,1 µg/ml (*Marquard i in.* 1976). *Suter i in.* (1980) i *Bhuyan i in.* (1983) w podobnym badaniu potwierdzili uzyskane wyniki w zakresie stężeń 0 ÷ 0,1 lub 0,1 ÷ 1,0 µg/ml. Stwierdzono zależny od dawki wzrost częstości mutacji.

Matheson i in. (1978) wykazali działanie mutagenne doksorubicyny w zakresie stężeń 0,1 ÷ 0,5 µg/ml w linii komórkowej chłoniaka myszy bez aktywacji metabolicznej.

Działanie klastogenne

Doksorubicyna w dawkach 0,01 ÷ 1,0 µg/ml indukowała złamania chromosomu i wzrost wymiany siostrzanych chromatyd w hodowli komórkowej w warunkach *in vitro* z użyciem linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO). Jej aktywność klastogenna zmniejszyła się po aktywacji metabolicznej (*Au i in.* 1980; 1981).

Doksorubicyna w sposób zależny od dawki zwiększała cytotoksyczność i poziom wymian siostrzanych chromatyd w komórkach V79 chomika chińskiego w warunkach *in vitro* (*Bhuyan i in.* 1983; *West i in.* 1981).

Vig (1971) wykazał, że doksorubicyna powodowała uszkodzenia chromosomów w hodowlach w warunkach *in vitro* komórek ludzkich leukocytów obwodowych w stężeniach, tak niskich jak 0,02 µg/ml przez 24 h lub 0,05; 0,10 lub 0,15 µg/ml przez 3 do 4 h. Obserwowano aberracje wszystkich możliwych typów (wewnątrz – jak i między chromatydami, chromosomami).

Działanie w warunkach in vivo*Działanie mutagenne*

Wykazano, że doksorubicyna w stężeniach od 250 µg/ml do 1 mg/ml indukowała recesywne letalne mutacje u *Drosophila* (*Clements i in.* 1984).

Działanie klastogenne

Stwierdzono działanie genotoksyczne doksorubicyny na komórki somatyczne i zarodkowe myszy, któ-

rym wstrzyknięto 3; 12 lub 24 mg/kg mc. substancji w pojedynczej dawce (Au i in. 1980). Po między 1. a 5. dniem po wstrzyknięciu obserwowano aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego i w komórkach jądra w diakinizie-metafazie 1. Częstotliwość pęknięć chromosomów osiągnęła maksimum w czasie 5 h ÷ 1 dzień dla szpiku kostnego oraz 3 ÷ 5 dni dla jąder.

Kram i in. (1979) badali częstotliwości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w komórkach płodów i w szpiku kostnym ciężarnych samic myszy, którym wstrzyknięto substancję w 13. dniu ciąży. Stwierdzono wzrost częstości SCE u płodów i ich matek. Indukcja SCE w komórkach płodów stanowiła jedną trzecią wartości SCE w komórkach matek.

Stwierdzono wzrost częstości występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego u szczurów Sprague-Dawley po 30 h od wstrzyknięcia doksorubicyny w dawce 1,25 mg/kg mc. (Bhuyan i in. 1983).

Odnotowano istotny wzrost liczby SCE w hodowlach limfocytów krwi obwodowej u pacjenta leczonego krótkotrwale doksorubicyną (Nevstad 1978).

Musilova i in. (1979) badali częstość złamań i pęknięć chromosomowych i SCE w limfocytach obwodowych uzyskanych od pacjentów leczonych doksorubicyną. Częstość SCE była zwiększona i była proporcjonalna do liczby pęknięć chromosomów, stosunek SCE do liczby pęknięć wynosił około 100:1. Wzrost liczby SCE utrzymywał się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia cytostatykami.

W UE rekomenduje się klasyfikację pod kątem działania mutagennego doksorubicyny (ECHA 2018) do kategorii zagrożenia 1B ze zwrotem H340 (Mutageny na komórki rozrodcze; Może powodować wady genetyczne).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych, które oceniłyby związek pomiędzy występowaniem białaczki u ludzi a ekspozycją specyficzną dla doksorubicyny. U niektórych pacjentów z rakiem, którzy otrzymywali doksorubicynę w połączeniu ze środkami alkilującymi i/lub radioterapią, rozwinęła się wtórna ostra białaczka nielimfocytowa. Okres utajenia trwał 1 rok ÷ 3 lata. Opisano także przypadki wtórnego raka kości (*osteosarcoma*), (André i in. 1997; André i in. 2004; Bhatia i in. 2007; Brusamolino i in. 2006; Delwail i in. 2002; IARC 1982; 1987).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze doksorubicyny badano u szczurów po podaniu: drogą dożylną, podskórnie oraz do pęcherza moczowego. Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych w dawkach 0,75 mg/kg mc./dobę doksorubicyna wywoływała miejscowe mięsaki i guzy sutka u 50% samców i 66% samic (Casazza i in. 1977). Pojedyncze dożylne wstrzyknięcie doksorubicyny samicom szczurów spowodowało zwiększenie częstości występowania guzów gruczołu sutkowego, w większości określonych histologicznie jako gruczolakowłókniaki (Bertazzoli i in. 1971; Jang i in. 1987; Marquardt i in. 1976). Wprowadzanie doksorubicyny do pęcherza moczowego spowodowało niewielki wzrost częstości występowania brodawczaków pęcherza (Casazza i in. 1977).

Dane dotyczące rakotwórczości doksorubicyny u zwierząt przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Działanie rakotwórcze doksorubicyny na zwierzęta

Projekt badania i gatunki zwierząt	Dane dotyczące narażenia	Wyniki obserwacji wyrażone liczbą nowotworów w grupie	Piśmiennictwo
Badanie rakotwórczości: – szczur SD, – 25 ♀/dawka	dożylnie, 1 · 8 mg/kg mc., pojedyncze wstrzyknięcie, okres obserwacji: 1 rok	pod koniec okresu obserwacji: 6/7 guzów gruczołu sutkowego (głównie włókniakomięsaków), grupa kontrolna – 0/25; śmierć 18/25 szczurów w trakcie eksperymentu z powodu uszkodzenia nerek lub aplazji szpiku kostnego	Bertazzoli i in. 1971
Badanie rakotwórczości: – szczur SD, – 25 ♀/dawka	dożylnie do żyły udowej, 1 · 5 mg/kg mc., pojedyncze wstrzyknięcie, okres obserwacji: 1 rok	17 guzów gruczołu sutkowego (16 gruczolakowłókniaków, 1 gruczolakorak), 1 rak nadnerczy, 1 nerwiak Schwannoma; grupa kontrolna: 5/20, 3 guzy gruczołu sutkowego (1 gruczolakowłókniak, 2 nowotwory), 1 polip nabłonka szyjki macicy, 1 tłuszczak	Marquardt i in. 1976

cd. tab. 7.

Projekt badania i gatunki zwierząt	Dane dotyczące narażenia	Wyniki obserwacji wyrażone liczbą nowotworów w grupie	Piśmiennictwo
Badanie rakotwórczości: – szczur SD, – 20 ♀/dawka	dożylnie do żyły udowej, 1 · 10 mg/kg mc., pojedyncze wstrzyknięcie, okres obserwacji: 15 tygodni	100% padnięć w ciągu 15 tygodni	<i>Marquardt</i> i in. 1976
Badanie rakotwórczości: – szczur CD (w wieku 2 ÷ 6 dni), – 6 ♂ + 13 ♀/ dawka, – grupa kontrolna: 11 ♂ + 7 ♀	podskórnice, 0,75 mg/kg mc./dzień, 2 cykle, 4 dawki (1 ÷ 4 dni i 8 ÷ 11 dni/3 dni przerwy pomiędzy cyklami), okres obserwacji: 2 lata	♂: 6/6: 2 włókniakomięsaki, 1 osteosarcoma, 1 rak naskórkowy; 2 niesklasyfikowane mięsaki ♀: 13/13: 5 gruczolaków gruczołu sutkowego, 4 gruczolakowłókniaki sutka, 1 gruczolakorak gruczołu sutkowego; 1 włókniakomięsak (z przerzutami do płuc), 1 polip szyjki macicy, 1 niesklasyfikowany mięsak; grupa kontrolna: ♂: 0/11, ♀3/7	<i>Casazza</i> i in. 1977
Badanie rakotwórczości; – szczur Wistar-Lewis (w wieku 2 ÷ 6 dni), – 20 ♂ + 18 ♀, – grupa kontrolna: 23 ♂ + 19 ♀	podskórnice, 0,5 mg/kg mc./dzień lub 0,75 mg/kg mc./dzień, 2 cykle 4 dawki (1 ÷ 4 dni i 8 ÷ 11 dni/3 dni przerwy pomiędzy cyklami), okres obserwacji: 2 lata	♂: 0,75 mg/kg mc./dzień: 11/20 (w tym 6 włókniakomięsaków, 1 osteosarcoma, 1 gruczolakorak gruczołu sutkowego, 1 włókniak, 1 nerwiak osłonkowy Schwannoma, 1 nerwiakowłókniak, 1 mięśniak gładki 0,5 mg/kg mc./dzień: 10/20 (w tym 3 nerwiakowłókniaki, 2 włókniakomięsaki, 1 mięsak gładkokomórkowy, 1 mięśniak gładki, 1 włókniak twardy, 1 niesklasyfikowany mięsak, 1 niesklasyfikowany guz grupa kontrolna: 1/23 (włókniakomięsak) ♀: duża dawka: 12/18 (w tym 4 włókniakomięsaki, 2 gruczolakowłókniaki gruczołu sutkowego, 2 gruczolakoraki gruczołu sutkowego, 1 mięsak gładkokomórkowy, 3 niesklasyfikowane mięsaki, 1 niesklasyfikowany guz) mała dawka: 11/18: (w tym 1 gruczolak gruczołu mlekowego, 1 gruczolakowłókniak gruczołu sutkowego, 1 gruczolakorak gruczołu sutkowego, 1 włókniak, 1 nerwiak osłonkowy Schwannoma, 1 mięsak gładkokomórkowy, 3 mięsaki niesklasyfikowane, 1 niesklasyfikowany guz grupa kontrolna: 1/19: (w tym 1 gruczolakowłókniak gruczołu sutkowego)	<i>Casazza</i> i in. 1977
Badanie rakotwórczości: – badanie dawki wielokrotnej, – szczur, – 31 ÷ 61 ♀/dawka	dopęcherzowo/raz na tydz./4 tyg.: 0,15 mg/0,3 ml, 0,3 mg/0,3 ml dopęcherzowo/raz na tydz./12 tyg.: 0,3 mg/0,3 ml, okres obserwacji: 36 tygodni	przerost i brodawkzaki pęcherza moczowego (nie podano częstości występowania, określając ją jako małą)	<i>Ohtani</i> i in. 1984

cd. tab. 7.

Projekt badania i gatunki zwierząt	Dane dotyczące narażenia	Wyniki obserwacji wyrażone liczbą nowotworów w grupie	Piśmiennictwo
Badanie rakotwórczości: – szczur SD, – 40 ♂ + 40 ♀ /dawka	dożylnie do żyły ogonowej: pojedyncza dawka, 10 mg/kg mc. (grupa 1), pojedyncza dawka, 2 mg/kg mc. (grupa 2), 5 · 2 mg/kg mc. w ciągu 2 tygodni (grupa 3), 5 · 0,9% NaCl w ciągu 2 dni (grupa 4), okres obserwacji: 1 rok	śmierć z powodu zapalenia płuc i nieodwracalnych zmian w narządach: wszystkie zwierzęta z grupy o dużej dawce (grupa 1), – 4 ♂ + 4 ♀ (grupa 2), – 37 ♂ + 16 ♀ (grupa 3), – 1 ♀ (grupa kontrolna) guzy gruczołu sutkowego: – 1. ♀ 0/34, ♂ 0/33, – 2. ♀ 11/37, ♂ 2/40, – 3. ♀ 15/37, ♂ 0/37, – 4. ♀ 3/40, ♂ 0/40 22 z tych nowotworów to gruczolakowłókniki, 9 to gruczolakoraki nerki (tylko szczury, które przeżyły do zakończenia badania): – ogniska dysplastyczne: 2. ♀ 1/36, ♂ 6/36; 3. ♀ 8/24, ♂ 0/3; 4. ♀ 0/39, ♂ 0/40 – guzy komórek kory nadnerczy: 2. ♀ 2/36, ♂ 3/36; 3. ♀ 1/36, ♂ 0/3; 4. ♀ 0/39, ♂ 0/40	Jang i in. 1987

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

Ocena działania rakotwórczego

W UE ani dokсорubicyna, ani jej chlorowoderek nie mają klasyfikacji zharmonizowanej (Rozporządzenie... 2008). Dostawcy rekomendują klasyfikację pod kątem działania rakotwórczego (ECHA 2018) do kategorii 1B ze zwrotem H350 (może powodować raka).

Według ekspertów holenderskich (ang. *Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands*), (Health Council... 2015) dokсорubicyna jest substancją rakotwórczą o wielokierunkowym mechanizmie genotoksyczności i została zaklasyfikowana do kategorii zagrożenia 1B (substancja uważana za rakotwórczą dla ludzi). Komitet Holenderski uznał, że biorąc pod uwagę: długość narażenia, czas trwania eksperymentu, drogę narażenia, śmiertelność zwierząt przed końcem okresu eksperymentalnego i brak zależności dawka-skutek, żaden z opisanych eksperymentów badania rakotwórczości u zwierząt nie jest odpowiedni do obliczenia ryzyka wystąpienia raka w przypadku dokсорubicyny w warunkach narażenia zawodowego.

W IARC (1976; 1982; 1987) oceniono, że dokсорubicyna wykazuje działanie rakotwórcze na szczury

po podaniu dożylnym i podskórnym oraz, że dane pochodzące z obserwacji na ludziach są niewystarczające i zaliczył ją do grupy 2A – substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi.

W NTP w 2014 r. zaklasyfikowano dokсорubicynę jako czynnik o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym dla ludzi, na podstawie dowodów działania rakotwórczego na zwierzęta (Report on Carcinogens 2016)

Działanie na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne

W UE dostawcy dokсорubicyny i jej chlorowodoru rekomendują klasyfikację pod kątem działania szkodliwego na rozrodczość do kategorii zagrożenia 1B ze zwrotem H360FD (szkodliwy na rozrodczość; może działać szkodliwie na płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki), (ECHA 2018):

Ludzie

Podczas okresu przyjmowania leku dokсорubicyna może powodować bezpłodność (brak miesiączki i owulacji), które zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może też dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy.

Doksorubicyna powoduje oligospermie lub azospermie – mogą to być zmiany trwałe lub w niektórych przypadkach liczba plemników wraca do prawidłowego poziomu po zakończeniu leczenia w okresie kilku lat (Wiebe, Sipila 1993).

Zwierzęta

Doksorubicyna działa szkodliwie na rozrodczość zwierząt doświadczalnych. U samic myszy po podaniu doksorubicyny dootrzewnowo w dawce 7,5 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie rozmiaru i masy jajników. Chlorowodurek doksorubicyny liposomalnej w dawce 36 mg/kg mc. powodował łagodną do umiarkowanej atrofie jajników i jąder u myszy. U samców szczura, którym podano doksorubicynę dożylnie w dawce 5 mg/kg mc., obserwowano: zmniejszenie liczby plemników, wakuolizację kanalików nasiennych, zmniejszenie objętości i średnicy kanalików nasiennych oraz zmniejszenie spermatogenezy prowadzące do niepłodności (Brilhante i in. 2011).

U szczurów, którym podawano doksorubicynę dożylnie, kilkakrotnie w dawce 0,25 mg/kg mc./dzień, obserwowano zmniejszenie masy jąder i hipospermie oraz zwyrodnienia kanalików nasiennych. U psów stwierdzono istotne zmniejszenie spermatogenezy w dawkach > 1 mg/kg mc./dobę (Health Council... 2015).

Doksorubicyna podana dożylnie w dawce 0,1 mg/kg mc. u szczurów powodowała atrofie jąder i oligospermie (US Natl Inst Health; DailyMed. 2006).

Doksorubicyna podawana w okresie organogenezy królikom w dawce 0,4 mg/kg mc./dobę powodowała wzrost śmiertelności zarodków i płodów oraz działała poronnie (US Natl Inst Health; DailyMed. 2006).

Doksorubicyna podawana dootrzewnowo ciężarnym szczurom w dniach 6.-15., 6.-9., 9.-12. lub 12.-15. ciąży, w dawkach 1 ÷ 2 mg/kg mc./dzień oraz dożylnie w dawkach 0,8 mg/kg mc./dobę lub 1,25 mg/kg/dobę, działała teratogennie. Charakterystyczne wady rozwojowe u płodów obejmowały: atrezie przełyku i jelit, przetokę tchawiczo-przełykową, niedorozwój pęcherza moczowego i anomalie sercowo-naczyniowe (Merei i in. 1999; Sarg, Salem 2016; Thompson i in. 1976; 1978; US Natl Inst Health, DailyMed. 2006).

U szczurów Charles River ($n = 32$), którym podawano doksorubicynę dootrzewnowo w dawkach: 2; 4; 8 lub 10 mg/kg mc./dzień, pomiędzy dniami ciąży 9,5 a 10,5, obserwowano toksyczność matczyną manifestującą się istotnym statystycznie zmniejszeniem masy ciała, przy dawce 4 mg/kg mc. i większej. Stra-

ty poimplantacyjne przy dawkach: 2; 4; 8; 10 mg/kg mc./dzień w 11. dniu ciąży wynosiły odpowiednio: 6,62; 3,92; 6,77 i 4,01%. U płodów od matek zabitych 11. dnia ciąży obserwowano wady rozwojowe przy poziomie dawki wynoszącym 4 mg/kg mc./dzień, głównie 2. stopnia w obszarze ogona (ogon skrócony i haczykowaty). W badaniu histologicznym embriónów od matek, które otrzymywały doksorubicynę w dawkach 8 lub 10 mg/kg mc./dzień, wykazano symptomy śmierci komórek endodermy jelita cienkiego i ogona (Menegola i in. 2001).

U szczurów Charles River ($n = 51$), którym podawano doksorubicynę dootrzewnowo w dawkach: 1; 2; 3; 4 lub 8 mg/kg mc./dzień w 20. dniu ciąży, obserwowano toksyczność matczyną u wszystkich samic manifestującą się istotnym statystycznie zmniejszeniem masy ciała, przy dawce 3 i 4 mg/kg mc. i większej. Wszystkie samice, które otrzymały doksorubicynę w dawce 8 mg/kg mc., padły. U urodzonych płodów obserwowano wady rozwojowe przy poziomie dawki wynoszącym 4 mg/kg mc./dzień, głównie regresję ogona (16%) oraz wady żołądkowo-jelitowe (13%), (atrezie odbytu, przepuklinę pępkową). Przy większych dawkach obserwowano niewykształcenie głowy lub wykształcenie jej w formie zredukowanej. Wykazano zależny od dawki doksorubicyny wzrost liczby specyficznych wad rozwojowych na poziomie układu pokarmowego (atrezie przełyku, atrezie tchawicy, przetokę tchawiczo-przełykową, niedorozwój żołądka i atrezie jelitowej), układu moczowego (agenezję pęcherza moczowego lub hipoplazję i wodonercze) oraz wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego (agenezję tętnic, malrotację serca), (Menegola i in. 2001).

U szczurów Sprague Dawley ($n = 16$), którym podawano doksorubicynę w 4 dawkach 2 mg/kg mc./dzień w iniekcji dootrzewnowej od 6. do 9. dnia ciąży, 89 płodów uzyskano przez cesarskie cięcie w 22. dniu ciąży. Obserwowane wady rozwojowe dotyczyły: nerek (97%, głównie poszerzone miedniczki nerek), tchawicy i przełyku (60%), odźwiernika, dwunastnicy, jelita cienkiego (atrezja odpowiednio u: 40; 32 i 25%), odbytnicy (24%) i genitaliów (11%), (Merei i in. 1999).

Doksorubicyna podawana myszom CBA/Ca ($n = 30$) w dawce 6 mg/kg mc. 7. i 8. dnia ciąży działała teratogennie. U 80% płodów stwierdzono wady rozwojowe, najczęściej obejmujące: odbytnicę (100%), tchawicę i przełyk (50%), prawostronny łuk aorty (58,3%), agenezję pęcherza/obustronne wodonercze (100%), (Dawrant i in. 2007).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

Doksorubicyna wchłania się do organizmu po podaniu dożylnym. Doksorubicyna nie jest stabilna w kwasie żołądkowym, a na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że lek ulega niewielkiej absorpcji z przewodu pokarmowego (Riggs, Sharp 1987).

Istnieją doniesienia, że możliwe jest także stosowanie doksorubicyny w postaci aerozolu do inhalacji, jednak nie są dostępne ilościowe dane dotyczące wchłaniania tą drogą. W badaniach izotopowych przeprowadzonych w celu porównania ilości zdeponowanej w płucach doksorubicyny znakowanej węglem ^{14}C u psów po inhalacji aerozolu i podaniu dożylnym w tej samej dawce wykazano, że podawanie

aerozolu doksorubicyny było związane ze znacznym wzrostem poziomu radioaktywności w płucach, przy jednocześnie niskich stężeniach ogólnoustrojowych (Gagnadoux i in. 2008; Sharma i in. 2001).

Rozmieszczenie

Po podaniu dożylnym doksorubicyna jest szybko usuwana z krwi do tkanek: płuc, wątroby, serca, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego i nerek. Proces eliminacji doksorubicyny z krwioobiegu jest trójfazowy, a średnie okresy półtrwania poszczególnych faz wynoszą odpowiednio: 12 min, 3,3 h i ok. 30 h (MEDAC 2012).

W tabeli 8. przedstawiono rozmieszczenie doksorubicyny w tkankach myszy typu dzikiego w nmol g^{-1} , którym podano dożylnie związek w dawce 5 mg/kg mc. (van Asperen i in. 1999).

Tabela 8.

Rozmieszczenie doksorubicyny w tkankach myszy typu dzikiego po podaniu dożylnym związku w dawce 5 mg/kg mc. (van Asperen i in. 1999)

Narząd	Stężenie doksorubicyny w tkankach myszy, nmol g^{-1}		
	1 h	4 h	24 h
Osocze	130±18,5	70,9±6,12	16,30±0,39
Mózg	0,1±0,01	0,12±0,02	0,06±0,01
Mięśnie	6,95±0,65	7,92±0,74	1,35±0,13
Jelito grube	8,17±0,83	13,0±0,84	2,99±0,36
Kątnica	7,95±0,04	9,84±0,99	2,81±0,29
Małe jelito	14,2±1,3	14,6±0,57	3,56±0,27
Żołądek	7,68±0,64	7,4±1,56	3,25±0,44
Wątroba	20,6±8,86	10,2±0,83	1,69±0,16
Nerki	36,2±4,7	22,8±1,36	5,68±0,44
Płuca	23,3±1,31	23,4±1,5	5,05±0,58
Śledziona	16,6±0,8	23,7±1,09	16,6±1,04
Serce	21,5±1,87	12,6±0,75	1,69±0,14
Jajniki	7,41±0,50	6,74±0,32	4,76±1,10
Macica	7,98±1,92	12,1±0,48	6,78±1,98
Piersi	5,71±0,53	4,25±0,60	1,47±0,22

Hipotetyczna objętość dystrybucji płynów ustrojowych, w której lek, po równomiernym rozmieszczeniu, osiąga takie samo stężenie jak we krwi, wynosi około 25 l. Wiązanie z białkami osocza ocenia się na 60 ÷ 70%. Około 35% podanej dawki wiąże

się nieodwracalnie w tkankach z białkami mikroso-malnymi (MEDAC 2012).

Doksorubicyna nie przenika przez barierę krew-mózg, chociaż większe stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być osiągnięte w przypadku wy-

stępowania guzów mózgu lub rozsiania nowotworu do mózgu. Przenikanie doksorubicyny do płynu otrzewnowego zachodzi szybko i osiąga większe stężenia niż w osoczu. Wykazano, że doksorubicyna może przenikać przez łożysko ciężarnych kobiet. Doksorubicynę wykryto w tkankach płodu (wątrobie, nerkach, płucach) o stężeniach kilkakrotnie większych niż w osoczu matki. Po podaniu doksorubicyny w pojedynczej dawce 40 mg/m² ciężarnej stężenia doksorubicyny zmierzone w: wątrobie, nerkach i płucach u 17-tygodniowego płodu były 10 razy większe niż w osoczu matki (Wiebe, Sipila 1993).

Doksorubicyna jest wydzielana do mleka matki (MEDAC 2012).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

Głównym metabolitem doksorubicyny jest doksorubicynol, bardziej polarny niż związek macierzysty, a także aktywny inhibitor metabolizmu kwasu nukleinowego. W tym samym czasie powstają różne metabolity aglikonowe: u znacznej części pacjentów jest to 7deoksyaglikon doksorubicyny oraz 7deoksyaglikon doksorubicynolu (Hospira Healthcare Corporation 2008; Janssen Inc. 2018; MEDAC 2012; Pfizer... 2014).

Doksorubicyna wiąże się z fosfolipidami błony komórkowej, szczególnie z kardioliną. Metabolizm związanej w błonie komórkowej antracykliny może powodować miejscowe tworzenie się wolnych rodników w uszkodzonej tkance. Zarówno tworzenie wolnych rodników, jak i peroksydacja lipidów następuje w wyniku cyklu reakcji redoks. Dalszy metabolizm zachodzi przez enzymy mikrosomalne w wątrobie do: nieaktywnych aglikonów, koniugatów siarczanych i demetylowanych glukoronidów. Metabolizm do ich alkoholu i wolnych rodników metabolitów zachodzi przy udziale oksydoreduktaz zależnych od

flawiny, w tym: reduktazy P450, oksydazy ksantynowej i NADH dehydrogenazy.

Doksorubicynol wykrywano w stężeniach 0,8 ÷ 26,2 ng/ml w osoczu pacjentów, którzy otrzymali doksorubicynę w dawce 10 lub 20 mg/m².

Występują znaczne indywidualne różnice w zakresie biotransformacji leku. Klirens wynosi 8 ÷ 20 ml/min/kg mc. i nie zależy od wielkości dawki, ale jest większy u mężczyzn niż u kobiet. Czas półtrwania leku w postaci chlorowodorku wynosi 1 ÷ 3 h.

Metabolit nie przenika przez barierę krew-mózg, natomiast przenika przez łożysko i przedostaje się do mleka matki.

Wydalanie

Eliminacja doksorubicyny jest trójfazowa: $t_{1/2\alpha}$ 8 ÷ 25 min; $t_{1/2\beta}$ 1,5 ÷ 10 h; $t_{1/2\gamma}$ 24 ÷ 48 h. Około 40 ÷ 50% dawki jest wydalane z żółcią w ciągu 7 dni, z czego około 42% w postaci niezmienionej, około 22% jako doksorubicynol i 36% – w postaci innych metabolitów. Wydalanie następuje również przez nerki (5 ÷ 12%), z czego 5% jest wydalane w ciągu pierwszych 5 dni (Accord... 2014; Mahnik i in. 2006; 2007; MEDAC 2012). Wydalanie z moczem głównego metabolitu doksorubicyny, doksorubicynolu, wynosi 0,7 ÷ 4,3% (Mahnik i in. 2006).

Zaburzenia czynności wątroby spowalniają wydalanie doksorubicyny, zwiększając retencję i kumulację leku w osoczu i tkankach. Po wstrzyknięciu 1,5 mg/kg znakowanej trytem doksorubicyny około 50% substancji wykryto w kale w ciągu 7 dni, podczas gdy u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby jedynie 20% podanej substancji. Chociaż nie ustalono tego jednoznacznie, doksorubicynol może być dziesięciokrotnie bardziej cytotoksyczny niż doksorubicyna (Mahnik i in. 2006).

W tabeli 9. przedstawiono stężenia metabolitów doksorubicyny w tkankach myszy typu dzikiego po podaniu dożylnym związku w dawce 5 mg/kg mc. (van Asperen i in. 1999).

Tabela 9.

Stężenie metabolitów doksorubicyny w tkankach po podaniu dożylnym w nmol g⁻¹ w dawce 5 mg/kg mc. u myszy typu dzikiego (van Asperen i in. 1999)

Metabolit	Stężenie metabolitów doksorubicyny w tkankach myszy, nmol g ⁻¹			
	czas, h	serce	wątroba	nerki
Doksorubicynol	1	0,14±0,01	0,21±0,09	0,46±0,1
	4	0,21±0,01	0,19 ± 0,04	0,33 ± 0,05
	24	0,04 ± 0,00	0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,01
7-Deoksydoksorubicynolon	1	0,35 ± 0,10	16,8 ± 5,55	2,86 ± 0,73
	4	0,09 ± 0,02	1,99 ± 0,52	0,62 ± 0,06
	24	0,05 ± 0,00	0,1 ± 0,01	0,05 ± 0,01

cd. tab. 9.

Metabolit	Stężenie metabolitów doksorubicyny w tkankach myszy, nmol g ⁻¹			
	czas, h	serce	wątroba	nerki
7-Deoksydoksorubicynon	1	< LLQ	1,54 ± 0,15	0,56 ± 0,18
	4	< LLQ	0,46 ± 0,12	0,09 ± 0,01
	24	< LLQ	0,03 ± 0,00	< LLQ

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Podawanie doksorubicyny lub jej chlorowodoru prowadzi do: mielosupresji, kardiomiopatii i zwłóknienia serca oraz neurotoksyczności. Doksorubicyna szybko przenika do komórek i gromadzi się głównie w chromatynie jądra komórkowego, zatrzymując mitozę i wywołując aberracje chromosomowe. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru doksorubicyny polega na wejściu w trwałe kompleksy z helisą DNA, co uniemożliwia dalszy podział i doprowadza do śmierci komórki. Lek wbudowuje się w strukturę DNA i powoduje jego rozerwanie oraz fragmentację. Prowadzi to do zahamowania replikacji DNA oraz uniemożliwia transkrypcję DNA na RNA, hamując syntezę RNA. Działanie doksorubicyny może się również wiązać z wpływem na topoizomerazę II. Hamowanie aktywności topoizomerazy-II powoduje pęknięcia

w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA. Rozszczepienie DNA następuje także w reakcji chemicznej z reaktywnymi postaciami tlenu, takimi jak rodnik hydroksylowy OH. W wyniku tego procesu powstają mutacje i aberracje chromosomowe.

Kardiotoksyczność doksorubicyny jest spowodowana zwiększonym stresem oksydacyjnym. Dokładny mechanizm kardiotoksyczności doksorubicyny jest kontrowersyjny. Istnieją dwie główne teorie: wytwarzanie reaktywnych form tlenu w wyniku interakcji doksorubicyny/doksorubicynolu i żelaza(III) oraz rozerwanie błony mitochondrialnej. Doksorubicyna działa również hepatotoksycznie poprzez gromadzenie wolnych rodników tlenowych (ang. *reactive oxygen species* – ROS) w hepatocytach (Chatterjee i in. 2010; Health Council... 2015; MEDAC 2012; Thorna i in. 2011; University of Toronto 2012).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Kardiotoksyczność doksorubicyny zwiększa się po wcześniejszym lub jednoczesnym stosowaniu innych antracyklin lub innych potencjalnie kardiotoksycznych leków, np. 5fluorouracylu, cyklofosfamidu lub paklitakselu bądź leków wpływających na czynność serca (jak antagoniści wapnia), (Accord... 2014).

Pracownicy służby zdrowia są narażeni na ryzyko wystąpienia szkodliwych skutków narażenia zawodowego na mieszaninę różnych, w zależności od charakteru terapii, leków przeciwnowotworowych. Skutki te mogą być ostre, takie jak: wysypki skórne, nudności, wypadanie włosów, bóle brzucha, owrzodzenie nosa, reakcje alergiczne, uszkodzenie skóry i oczu, zawroty głowy lub odległe, takie jak szkodliwe działanie na rozrodczość i genotoksyczność (Kupczewska-Dobecka i in. 2018). Wiele cytostatyków może wpływać na stężenie, aktywność czy metabo-

lizm innego cytostatyku. Badania te zostały opisane w dokumentacjach NDS substancji czynnych leków przeciwnowotworowych opracowywanych przez Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych w latach 2014-2017 (Gromiec 2015; Kupczewska-Dobecka 2015; 2017; 2019; Pałaszewska-Tkacz i in. 2018; Soćko 2019).

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia

Działanie na pacjentów

Podawanie doksorubicyny lub jej chlorowodoru w dawkach leczniczych może prowadzić do: mielosupresji, kardiomiopatii i zwłóknienia serca oraz neurotoksyczności.

Dawka terapeutyczna

W leczeniu dorosłych pacjentów najczęściej stosuje się lek w dawce $60 \div 75 \text{ mg/m}^2$ ($1,5 \text{ mg/kg mc.} \div 1,87 \text{ mg/kg mc.}$) w pojedynczym wlewie dożylnym, przez 30 min w 21-dniowych odstępach aż do osiągnięcia całkowitej dawki 550 mg/m^2 ($13,75 \text{ mg/kg mc.}$), (MEDAC 2012).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca jest szacowane na około $1 \div 2\%$ przy dawce skumulowanej 300 mg/m^2 ($7,5 \text{ mg/kg mc.}$) i powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej $450 \div 550 \text{ mg/m}^2$ ($11,25 \div 13,75 \text{ mg/kg mc.}$). Maksymalna stosowana dawka skumulowana wynosi 550 mg/m^2 (Accord... 2014).

U pacjentów z chorobą nowotworową ($n = 53$), którym podawano wzięwnie aerozol doksorubicyny ($d = 2 \div 3 \mu\text{m}$) w 13 dawkach w zakresie $0,4 \div 9,4 \text{ mg/m}^2$ ($0,01 \div 0,235 \text{ mg/kg mc.}$), co 3 tygodnie, dawkę $9,4 \text{ mg/m}^2$ ($0,235 \text{ mg/kg mc.}$) przyjęto jako tzw. „dawkę DLT” – dawkę ograniczającą leku, ze względu na działanie toksyczne na płuca (Otterson i in. 2007). Skutki niepożądane obejmowały niezależnie od dawki następujące objawy: kaszel ($n = 27$), duszność ($n = 9$), ból w klatce piersiowej ($n = 5$), świszczący oddech ($n = 4$), chrypkę ($n = 3$), krwioplucie ($n = 1$) oraz skurcz oskrzeli ($n = 1$). Toksyczność ogólnonarządowa doksorubicyny była określona jako łagodna i przejściowa i obejmowała: ból gardła ($n = 10$), anoreksję ($n = 8$), zaburzenia smaku ($n = 7$), zmęczenie ($n = 6$), nudności ($n = 5$), ból języka ($n = 4$), tachykardię ($n = 3$) i dyspepsję ($n = 2$). U jednego pacjenta wystąpiły: zwiększone wydzielanie śliny, przejściowy wzrost ciśnienia krwi, łysienie, wysypka, metaliczny zapach potu, odwracalna eozynofilia, i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory z 53 do 45%. U jednego pacjenta wystąpił przemijający, bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej do maksimum 113 jednostek/l, która powróciła do normy po zakończeniu leczenia. Żaden pacjent nie miał zapalenia błon śluzowych. Nie stwierdzono wpływu podawania doksorubicyny na odżywianie i nie było dowodów jej toksycznego wpływu na morfologię krwi.

Kolejnych 36 pacjentów włączonych do tego badania, otrzymujących doksorubicynę w dawce 6 mg/m^2 ($0,15 \text{ mg/kg mc.}$) lub $7,5 \text{ mg/m}^2$ ($0,1875 \text{ mg/kg mc.}$), uskarżało się na: łysienie, zmęczenie, nudności, biegunkę, brak łaknienia i kaszel o łagodnym stopniu nasilenia określanym jako stopień $1 \div 2$ (Otterson i in. 2010).

Narażenie zawodowe

Producenci doksorubicyny w kartach charakterystyki wskazują, że narażenie inhalacyjne na pył lub aerozol jest niebezpieczne dla zdrowia i może powodować: dyskomfort i uciążliwość, nudności, wymioty, supresję szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, utratę włosów oraz kardiotoxyczność. Kontakt z oczami może powodować: przemijający dyskomfort, łzawienie i zaczerwienienie spojówek. Kontakt ze skórą może być przyczyną działania układowego, szczególnie w przypadku kontaktu z otwartymi ranami lub uszkodzoną skórą. Wykazano, że długotrwałe narażenie na pył może powodować zmiany parametrów funkcji płuc oraz reakcje alergiczne (Actavis 2011; Pfizer Ltd. 2017; Santa Cruz... 2007; Science Lab. Inc. 2013; Sicor... 1998). Nie znaleziono danych ilościowych umożliwiających ocenę zależności skutków narażenia od jego wielkości.

Zwierzęta

Dane ilościowe dotyczące występowania skutków zdrowotnych doksorubicyny u zwierząt są dostępne w przypadku narażenia drogą dożylną lub dootrzewnową (tabela 6.).

W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że doksorubicyna działała rakotwórczo u szczurów SD w dawce 8 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym, powodując głównie guzy gruczołu sutkowego (przede wszystkim włókniakomięsaki), (Bertazzoli i in. 1971; Marquardt i in. 1976) oraz po podaniu podskórnym w dawce $0,5 \text{ mg/kg mc.}$ lub $0,75 \text{ mg/kg mc.}$, powodując głównie gruczolaki gruczołu sutkowego, gruczolakowłókniaki sutka, ale także nowotwory umiejscowione w innych narządach (Casazza i in. 1977). Wyniki badań działania rakotwórczego na zwierzętach przedstawiono w tabeli 7.

Stwierdzono działanie genotoksyczne doksorubicyny na komórki somatyczne i zarodkowe myszy przy dawce 3 mg/kg mc. (Au i in. 1980). Zaobserwowano aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego i w komórkach jądra w diakinizie-metafazie 1. Częstotliwość pęknięć chromosomów osiągnęła maksimum w czasie $5 \text{ h} \div 1 \text{ dzień}$ dla szpiku kostnego oraz $3 \div 5 \text{ dni}$ dla jąder. Stwierdzono wzrost częstości występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego u szczurów Sprague-Dawley po 30 h od wstrzyknięcia doksorubicyny w dawce $1,25 \text{ mg/kg mc.}$ (Bhuyan i in. 1983).

Doksorubicyna i jej chlorowoderek działają szkodliwie na rozrodczość. Mogą działać szkodliwie na płodność i na dziecko w łonie matki.

Dokсорубицина podana dożylnie w dawce 0,1 mg/kg mc. lub 0,25 mg/kg mc. powodowała atrofię jąder i oligospermię u samców szczurów (US Natl Inst Health DailyMed. 2006). W dawce 5 mg/kg mc. obserwowano: zmniejszenie liczby plemników, wakuolizację kanalików nasiennych, zmniejszenie objętości i średnicy kanalików nasiennych oraz zmniejszenie spermatogenezy prowadzące do niepłodności. U samic myszy po podaniu dokсорубицины dootrzewnowo w dawce 7,5 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie rozmiaru i masy jajników (Brilhante i in. 2011).

Dokсорубицина podawana dootrzewnowo ciężarnym szczurom w dawkach powyżej 1 mg/kg mc.

oraz dożylnie w dawkach powyżej 0,8 mg/kg mc. działała teratogenicznie (Merei i in. 1999; Sarg, Salem 2016; Thompson i in. 1976; 1978; US Natl Inst Health DailyMed. 2006). U myszy działanie teratogeniczne obserwowano przy dawkach > 6 mg/kg mc. (Dawrant i in. 2007).

Analiza tych danych umożliwia oszacowanie istotnych poziomów narażenia dla poszczególnych skutków działania dokсорубицины u zwierząt.

W tabeli 10. zestawiono istotne poziomy narażenia dokсорубицины u ludzi i zwierząt.

Tabela 10.
Istotne poziomy narażenia na dokсорубициnę u ludzi i zwierząt

Skutek	Dawka i droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Ludzie – pacjenci z chorobą nowotworową			
Ogólne działanie układowe	0,04 ÷ 0,1 mg/kg mc.; 16 mg/ml (1,5 mg/m ²) i 24 mg/ml (3,8 mg/m ²), co 3 tygodnie, maksimum 6-krotnie; wziewnie aerozol	kaszel, niedotlenienie głównie w momencie inhalacji leku, utrata apetytu, wypadanie włosów, przemijające duszności	Sharma 2002
	> 0,15 mg/kg mc.; 13 dawek, co 3 tygodnie; wziewnie aerozol	łyśnienie, zmęczenie, nudności, biegunka, brak łaknienia i kaszel o łagodnym stopniu nasilenia określanym jako stopień 1 ÷ 2	Otterson i in. 2010
Działanie toksyczne na płuca	0,235 mg/kg mc.; 13 dawek, co 3 tygodnie; wziewnie aerozol	„dawka DLT” – dawka ograniczająca skutki niepożądane na płuca: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, świszczący oddech, chrypkę, krwioplucie, skurcz oskrzeli; toksyczność ogólnonarządowa: określona jako łagodna i przejściowa, obejmowała: ból gardła, anoreksję, zaburzenia smaku, zmęczenie, nudności, ból języka, tachykardię i dyspepsję	Otterson i in. 2007
Dawka terapeutyczna (dawka jednorazowa – typowa dawka wywołująca efekt terapeutyczny)	1,5 ÷ 1,87 mg/kg mc., dożylnie	u 1 do 10 na 100 osób: kardiomiopatia, zmiany w EKG, zahamowanie czynności szpiku kostnego, nudności, mdłości, wymioty,	Accord... 2014; MEDAC 2012
Całkowita dawka terapeutyczna (suma dawek przyjętych podczas terapii)	13,75 mg/kg mc., dożylnie	zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i jamy ustnej, jadłowstręt, biegunka, zapalenie pęcherza moczowego, łyśnienie, sepsa	
	7,5 mg/kg mc., dożylnie	1- ÷ 2-procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca	Accord... 2014
Zwierzęta			
Ogólne działanie układowe	szczury Albino, 0,2 mg/kg mc., dootrzewnowo	zahamowanie przyrostu masy ciała	El-Sayyad i in. 2009
	psy, 0,5 mg/kg mc., dożylnie, 15 tyg.	łagodne objawy zatrucia obejmujące: zapalenie okrężnicy, wymioty, neutropenię i ospałość	Ogilvie i in. 1991

cd. tab. 10.

Skutek	Dawka i droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Działanie kardi toksyczne	psy, 1 mg/kg mc., dożylnie	rekomendowana dawka bezpieczna ze względu na kardi toksyczność	<i>Phillips</i> i in. 1998
	psy, 1,5 mg/kg mc., dożylnie	objawy kliniczne kardiomiopatii	<i>Berg</i> i in. 1995
	psy, 0,25 mg/kg mc., Dożylnie, raz na 3 tygodnie, łącznie 10 razy	kardi toksyczność przejawiająca się wakuolizacją i utratą miofibryli w mięśniu sercowym	<i>Working</i> i in. 1999
Działanie hepatotoksyczne	szczury Albino, 0,2 mg/kg mc., dootrzewnowo	zwłóknienie wątroby manifestujące się obecnością wielu ogniskowych zmian ziarniakowych	<i>El-Sayyad</i> i in. 2009
Działanie genotoksyczne	szczury, 1,25 mg/kg mc., dootrzewnowo	zwiększenie częstości występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego	<i>Bhuyan</i> i in. 1983
	myszy, 3 mg/kg mc., dootrzewnowo	aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego i w komórkach jądra w diakinezie-metafazie 1	<i>Au</i> i in. 1980
Działanie na rozrodczość	szczur ♂, 0,1 mg/kg mc., dożylnie	atrofia jąder i oligospermia	US Natl Inst Health Daily Med. 2006
	szczur ♂, 5 mg/kg mc., dożylnie	zmniejszenie liczby plemników, wakuolizacja kanalików nasiennych, zmniejszenie objętości i średnicy kanalików nasiennych oraz zmniejszenie spermatogenezy prowadzące do niepłodności	<i>Brilhante</i> i in. 2011
	myszy ♀, 7,5 mg/kg mc., dootrzewnowo	zmniejszenie rozmiaru i masy jajników	
Działanie teratogenne	szczur ♀, > 0,8 mg/kg mc., dożylnie	charakterystyczne wady rozwojowe u płodów obejmowały m.in.: atrezję przełyku i jelit, przetokę tchawiczo-przełykową, niedorozwój pęcherza moczowego i anomalie sercowo-naczyniowe	<i>Dawrant</i> i in. 2007; <i>Merei</i> i in. 1999; <i>Sarg, Salem</i> 2016; <i>Thompson</i> i in. 1976; 1978; US Natl Inst Health Daily Med. 2006
	szczur ♀, > 1 mg/kg mc., dootrzewnowo		

Objaśnienia:

♀ – samice.

♂ – samce.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce oraz w innych państwach nie zostały ustalone wartości dopuszczalnych stężeń doksorubicyny i jej chlorowodorku w środowisku pracy. Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego rekomendują jej producenci: FormuMax Scientific, Inc. oraz Pfizer, a

także międzynarodowe stowarzyszenia farmaceutów. Doksorubicyna i jej chlorowodorek działa toksycznie na narządy w małych dawkach, jest mutagenna i rakotwórcza dla zwierząt oraz działa szkodliwie na rozrodczość, jest teratogenna, powoduje toksyczność rozwojową, stąd spełnia definicję „leku niebezpiecznego” według międzynarodowych stowarzyszeń

farmaceutów. Dla takich substancji czynnych leków zalecono, aby przemysł farmaceutyczny stosował normatyw higieniczny w miejscu pracy mniejszy niż 0,01 mg/m³ (Eherts 2004; Kupczewska-Dobecka 2015). W NIOSH (2016) również zalecono stosowanie wartości dopuszczalnej < 0,01 mg/m³, uzyskanej

poprzez podzielenie wartości wyjściowej 0,01 mg/m³ przez odpowiednie, uzasadnione współczynniki niepewności.

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego (OEL) ustalone przez producentów i inne organizacje przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11.

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego (OEL) ustalone przez producentów i inne organizacje

OEL, mg/m ³	Piśmiennictwo
0,0005 (jako chlorowodorek)	Pfizer Ltd. 2018
470 ng/m ³ (jako chlorowodorek)	FormuMax Scientific 2012
Utrzymywać na możliwie najniższym poziomie	Sicor... 1998
≤ 0,01 (należy zastosować odpowiednie współczynniki niepewności)	NIOSH 2016
≤ 0,01	Stowarzyszenia Farmaceutów Producentów (Eherts 2004; Galwas, Pośniak 2006; Naumann i in. 1996)

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym działania dokсорубицины i jej chlorowodorku w dawkach terapeutycznych u ludzi jest: zahamowanie czynności szpiku kostnego, kardiotoxyczność, hepatotoxyczność i toxyczność układowa.

Najmniejsza dawka terapeutyczna po podaniu dokсорубицины wziewnie w postaci aerozolu w badaniach klinicznych wynosi 0,04 mg/kg mc. (Sharma 2002).

Zaproponowano przyjąć wartość NDS dokсорубицины i jej chlorowodorku na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie wziewnej dawki terapeutycznej u ludzi $D_w = 0,04 \text{ mg/kg mc.}$, podobnie jak w przypadku innych cytostatyków, dla których opracowano dokumentację NDS.

Do przeliczenia dawki (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie dokсорубицины w powietrzu (D_c) zastosowano wzór:

$$D_c = D_w \frac{W_h}{V_h},$$

$$D_c = \frac{(0,04 \cdot 0,1\%) \text{ mg}}{10 \text{ m}^3} \cdot 70 \text{ kg},$$

$$D_c = 0,00028 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

D_w – dawka,

W_h – masa człowieka – 70 kg,

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka przez 8 godzin – 10 m³.

Następnie oszacowano kryteria niepewności oceniane za pomocą dodatkowego współczynnika eksperckiego dla cytostatyku „F”. W analizie niepewności uwzględniono:

- udowodniony mechanizm działania cytostatyku,
- wchłanianie i wydalanie oraz dynamikę metabolizmu cytostatyku,
- ocenę klasyfikacji i oznakowania pod kątem: właściwości rakotwórczych, mutagennych, genotoksycznych, szkodliwego działania na rozrodczość, działania toksycznego na narządy,
- zdolność kumulacji cytostatyku,
- ocenę działania łącznego z innymi cytostatykami,
- postać fizykochemiczną i właściwości fizykochemiczne cytostatyku (pylistość w przypadku ciał stałych, prężność par w przypadku cieczy, możliwość występowania w postaci aerozolu),
- kompletność danych.

Oszacowano dodatkowy współczynnik ekspercki dla dokсорубицины „F” = 1. Oceniono, że nie ma podstaw do przyjęcia współczynnika „F” na większym poziomie z uwagi na to, że przedstawione w dokumentacji dane, obejmujące poszczególne zdefiniowane zmienne, są kompletne i dobrze uzasadnione. Nie zdefiniowano braków danych, które mogą być przyczyną większej niepewności w przeprowadzonej analizie.

Zaproponowano zatem przyjąć wartość NDS doksorubicyny i jej chlorowodoru – frakcji wdychalnej na poziomie 0,0003 mg/m³.

Szewczyńska i Pośniak (2018) opracowały metodę oznaczania chlorowodoru doksorubicyny w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detektorem diodowym (DAD). Metoda polega na: wyodrębnieniu frakcji wdychalnej aerozolu chlorowodoru doksorubicyny z powietrza na filtrze z włókna szklanego, wymyciu analitu wodą destylowaną oraz analizie chromatograficznej otrzymanego roztworu. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań ustalono zakres pomiarowy metody 0,06 ÷ 1,0 µg/m³ dla próbki powietrza 4 800 l. Granica wykrywalności (LOD) tej metody wynosi 0,0005 µg/ml, a granica oznaczalności (LOQ) – 0,0015 µg/ml.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego doksorubicyny (NDSCh).

Substancja nie była badana w testach skórnych z powodu wysokiej toksyczności skórnej manifestującej się: wynaczynieniem, owrzodzeniem skóry i martwicą okołonaczyniową, przypominającą zmiany skórne wywołane działaniem substancji żrących. W piśmiennictwie brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania doksorubicyny przez skórę. Wiadomo jednak, że substancja ta może wchłaniać się przez skórę, o czym świadczą wyniki badań prowadzonych wśród farmaceutów i personelu medycznego, u których stwierdzano istotnie większe

stężenia doksorubicyny w moczu po zakończeniu zmiany roboczej w porównaniu ze stężeniami zmierzonymi w moczu przed rozpoczęciem zmiany roboczej. Na podstawie wyników badań wykazano, że doksorubicyna była obecna w moczu pobranym po zakończeniu zmiany roboczej od techników farmacji i pielęgniarek, przygotowujących roztwory do chemioterapii (*Pethran* i in. 2003; *Pieri* i in. 2010; *Sottani* i in. 2010), maksymalnie na poziomie 0,834 ng/ml pod koniec zmiany roboczej (*Sottani* i in. 2010). Uznano zatem, że substancja spełnia kryteria przyjęte przez Zespół Ekspertów do zastosowania notacji „skóra”, ponieważ istnieją udokumentowane wyniki obserwacji ludzi narażonych dermalnie na substancje chemiczne w warunkach zawodowych, wskazujące na wchłanianie przez skórę.

Ponieważ w przypadku personelu medycznego narażonego na cytostatyki kontakt ze skórą uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka, zalecono oznakowanie substancji notacją „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Należy również zastosować oznakowanie literami „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość, Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B oraz Muta. 1B – substancja mutagenna kategorii zagrożenia 1B na komórki rozrodcze.

Nie znaleziono danych umożliwiających zaproponowanie wartości dopuszczalnych doksorubicyny lub jej metabolitów w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

Accord Healthcare Limited (2014). Charakterystyka produktu leczniczego. Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Actavis (2011). Karta charakterystyki [Safety Data Sheet]. Doxorubicin Hydrochloride Powder for Injection.

André M., Brice P., Cazals D., Hennequin C., Ferme C., Kerneis Y. (1997). Results of three courses of adriamycin, bleomycin, vindesine and dacarbazine with subtotal nodal irradiation in 189 patients with nodal Hodgkin disease (stage I, II, III). *Hematol. Cell. Ther.* 39(2), 59–65.

André M., Mounier N., Leleu X., Sonet A., Brice P., Henry-Amar M. (2004). Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood* 103(4), 1222–1228.

Au W.W., Butler M.A., Matney T.S., Loo T.L. (1981). Comparative structure-genotoxicity study of three aminoanthraquinone drugs and doxorubicin. *Cancer. Res.* 41(2), 376–379.

Au W.W., Hsu T.C. (1980). The genotoxic effects of adriamycin in somatic and germinal cells of the mouse. *Mutat. Res.* 79(4), 351–361.

Au W.W., Johnston D.A., Collie-Bruyere C., Hsu T.C. (1980). Short-term cytogenetic assays of nine cancer chemotherapeutic drugs with metabolic activation. *Environ. Mutagen.* 2(4), 455–464.

Balsari A., Lombardo N., Ghione M. (1989). Skin and perivascular toxicity induced experimentally by doxorubicin. *J. Chemother.* 1, 324–329.

- Banco B., Grieco V., Servida F., Giudice C. (2011). Sudden Death in a Dog After Doxorubicin Chemotherapy. *Vet. Pathol.* 48(5), 1035–1037.
- Berg J., Weinstein M.J., Springfield D.S., Rand W.M. (1995). Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *JAVMA* 206, 1555–1560.
- Bertazzoli C., Chieli T., Solcia E. (1971). Different incidence of breast carcinomas or fibroadenomas in daunomycin or adriamycin treated rats. *Experientia* 27(10), 1209–1210.
- Bhatia S., Krailo M., Chen Z., Burden L., Askin F., Dickman P. (2007). Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 109(1), 46–51.
- Bhuyan B.K., Zimmer D.M., Mazurek J.H., Trzos R.J., Harbach P.R., Shu V.S. (1983). Comparative genotoxicity of adriamycin and menogarol, two anthracycline antitumor agents. *Cancer Res.* 43(11), 5293–5297.
- Brilhante O., Stumpp T., Miraglia S. (2011). Long-term testicular toxicity caused by doxorubicin treatment during pre-pubertal phase. *Int. J. Med. Sci.* 3(2), 52–60.
- Bruce A.S., Garth P., Scott M. (1981). Protection against Adriamycin-induced Skin Necrosis in the Rat by Dimethyl Sulfoxide and α -Tocopherol. *Canc. Res.* 41, 3395–3399.
- Brusamolino E., Baio A., Orlandi E., Arcaini L., Passamonti E., Griva V. (2006). Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin. Canc. Res.* 12(21), 6487–6493.
- Casazza A., Bellini O., Formelli F. (1977). Tumors and dental and ocular abnormalities after treatment of infant rats with adriamycin. *Tumori* 63(4), 331–338.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2016). Łódź, Instytut Medycyny Pracy [publication in Polish].
- Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J.S. (2010). Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology* 115, 155–162.
- Clements J., Phillips M., Todd N. (1984). Mutagenicity of adriamycin in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 135(3), 175–179.
- Davis L.E. (1983). Doxorubicin therapy in the dog. *JAVMA* 182, 70–72.
- Dawrant M.J., Giles S., Bannigan J., Puria P. (2007). Adriamycin produces a reproducible teratogenic model of vertebral, anal, cardiovascular, tracheal, esophageal, renal, and limb anomalies in the mouse. *J. Pediatric Surg.* 42, 1652–1658.
- De Rezende A.A., Graf U., Guterres Z.R., Kerr W.E., Spano M.A. (2009). Protective effects of proanthocyanidins (*Vitis vinifera* L.) seeds on DNA damage induced by Doxorubicin in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 47(97), 1466–1472.
- De Rezende A.A., Silva M.L., Tavares D.C., Cunha W.R., Rezende K.C., Bastos J.K., Lehman M., Andrade H.H., Guterres Z.R., Silva L.P., Spano M.A. (2011). The effect of the dibenzylbutyrolactolic lignin(-)-cubebin on doxorubicin mutagenicity and recombinogenicity in wing somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Genet. Mol. Biol.* 32(2), 382–388.
- de Sousa N.C., de Rezende A.A., da Silva R.M., Guterres Z.R., Graf U., Kerr W.E., Spano M.A. (2009). Modulatory effects of *Tabebuia impetiginosa* (lamiales, Bignoniaceae) on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. *Genet. Mol. Biol.* 32(2), 382–388.
- Delwail V., Jais J., Colonna P., Andrieu J. (2002). Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high radiation. *Br. J. Haematol.* 118(1), 189–194.
- ECHA, European Chemical Agency (2018) [dostęp: 1.10.2018; <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/103022>].
- Eherts D. (2004). Control banding from the pharma perspective. Staying ahead of the regulation, society of chemical hazard communication. SCHC FALL 2004. Meeting, October 26–27, Arlington, VA.
- El-Sayyad H.I., Mohamed F.I., Shalaby F.M., Abou-El-Magd R.F., Gaur R.I., Fernando A., Raj M. HG, Ouhtit A. (2009). Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5FU) on the liver of male albino rats. *Int. J. Biol. Sci.* 5(5), 466–473.
- Farmaki E., Mkrтчian S., Papazian I., Papavassiliou A., Kiaris H. (2011). ERp29 regulates response to doxorubicin by a PERK-mediated mechanism. *Biochim. Biophys. Acta* 1813(6), 1165–1171.
- FormuMax Scientific Inc. (2012). Karta charakterystyki [Safety Data Sheet], [<http://www.liposomeexpert.com/content/FSI%20files/FSI%20products/DOXOVES%20MSDS.pdf>].
- Gagnadoux F., Hureauux J., Vecellio L., Urban T., Le Pape A., Valo I., Montharu J., Leblond V., Boisdrion-Celle M., Lerondel S., Majoral C., Diot P., Racineux J.L., Lemarie E. (2008). Aerosolized Chemotherapy. *J. Aerosol Med. Pulmonary Drug Delivery* 21(1), 61–69.
- Galwas M., Pośniak M. (2006). Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment] 2(52), 5–16 [publication in Polish].
- Gromiec J. (2015). Cyklofosamid. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [Cyclophosphamide. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles

- and Methods of Assessing the Working Environment] 1(83), 17–71 [publication in Polish].
- Hayward R., Hydock D.S. (2007). Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: an in vivo characterization. *J. Am. Assoc. Lab. Animal Sci.* 46(4), 20–32.
- Health Council of the Netherlands (2015). Health-based calculated occupational cancer risk value [dostęp: 16.03.2020; <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/03/18/adriamycine-health-based-calculated-occupational-cancer-risk-values>].
- Hershey A.E., Kurzman I.D., Forrest L.J., Bohling C.A., Stonerook M., Placke M.E., Imondi A.R., Vail D.M. (1999). Inhalation Chemotherapy for Macroscopic Primary or Metastatic Lung Tumors: Proof of Principle Using Dogs with Spontaneously Occurring Tumors as a Model. *Clinical Cancer Research* 5, 2653–2659.
- Hospira Healthcare Corporation (2008). Doxorubicin hydrochloride for injection® product monograph. Saint-Laurent, Quebec.
- HSDB (2018). Database entry. National Library of Medicine, Doxorubicin [dostęp: 6.07.2018; <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3070>].
- Hutchinson C.R., Colombo A.L. (1999). Genetic engineering of doxorubicin production in *Streptomyces peucetius*: a review. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 23, 647–652.
- IARC (1976). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Adriamycin. 10, WHO, France, Lyon, 43–49.
- IARC (1982). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Adriamycin (Group 2B), (Suppl. 4). WHO, France, Lyon, 29–31.
- IARC (1987). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Adriamycin (Group 2A), (Suppl. 7). WHO, France, Lyon, 82–83.
- Islaih M., Halstead B.W., Kadura I.A., Li B., Reid-Hubbard J.L., Flick L., Altizer J.L., Thom Deahl J., Monteith D.K., Newton R.K., Watson D.E. (2005). Relationships between genomic, cell cycle, and mutagenic responses of TK6 cells exposed to DNA damaging chemicals. *Mutat. Res.* 578(1-2), 100–116.
- Jang J., Takahashi M., Hasegawa R. (1987). Mammary and renal tumor induction by low doses of adriamycin in Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 8(8), 1149–1153.
- Janssen Inc. (2018). PRODUCT MONOGRAPH CAELYX® Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride for Injection Sterile aqueous suspension for intravenous administration (2 mg/mL) Antineoplastic Agent. [dostęp 17.03.2020; https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/caelyx_cpm.pdf].
- Kalkulator powierzchni ciała [https://www.liczby.pl/kalkulatory/kalkulator-powierzchni-ciala-bsa-body-surface-area].
- Kram D., Bynum G.D., Senula G.C., Schneider E.L. (1979). In utero sister chromatid exchange analysis for detection of transplacental mutagens. *Nature* 279(5713), 531.
- Krzemińska S., Pośniak M., Szewczyńska M. (2016). Stosowanie środków ochrony indywidualnej w warunkach zawodowego narażenia na cytostatyki. *Medycyna Pracy* 67(4), 499–508 [publication in Polish].
- Kupczewska-Dobecka M. (2015). Metotreksat. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [Methotrexate – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 1(83), 73–118 [publication in Polish].
- Kupczewska-Dobecka M. (2017). N-Hydroksymocznik – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [N-Hydroxyclea – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 4(94), 55–87 [publication in Polish].
- Kupczewska-Dobecka M. (2019). Fluorouracyl – frakcja wdychalna: dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [Fluorouracil – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 2(100), 49–81 [publication in Polish].
- Kupczewska-Dobecka M., Pałaszewska-Tkacz A., Czerczak S., Konieczko K. (2018). Aspekty higieniczne i prawne oceny narażenia zawodowego na cytostatyki [Hygiene and legal aspects of occupational exposure assessment to cytostatics]. *Medycyna Pracy* 69(1), 77–92 [publication in Polish].
- Kuzmov A., Minko T. (2015). Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases. *Journal of Controlled Release* 219, 500–518.
- Lehmann M., Franco A., de Souza Prudente Vilar K., Lukza Reguly M., de Andrade H.H. (2003). Doxorubicin and two of its analogues are preferential inducers of homologous recombination compared with mutational events in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 539(1-2), 167–175.
- Lenz K., Mahnik S.N., Weissenbacher N., Mader R.M., Krenn P., Hann S., Koellensperger G., Uhl M., Knasmüller S., Ferk F., Bursch W., Fuerhacker M. (2007). Monitoring, removal, and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater. *Water Sci. Technol.* 15(12), 141–149.
- Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y., Liu L.F. (2007). Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 67(18), 8839–8846.

- Mahnik S.N., Lenz K., Weissenbacher N., Mader R.M., Fuerhacker M. (2007). Fate of 5fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* 66, 30–37.
- Mahnik S.N., Rizovski B., Fuerhacker M., Mader R.M. (2006). Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluent. *Chemosphere* 65, 1419–1425.
- Marquardt H., Philips F., Sternberg S. (1976). Tumorigenicity in vivo and induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by adriamycin and daunomycin. *Cancer Res.* 36(6), 2065–2069.
- Matheson D., Brusick D., Carrano R. (1978). Comparison of the relative mutagenic activity for eight antineoplastic drugs in the Ames Salmonella/microsome and TK+/- mouse lymphoma assays. *Drug Chem. Toxicol.* 1(3), 277–304.
- Matney T.S., Nguyen T.V., Connor T.H., Dana W.J., Theiss J.C. (1985). Genotoxic classification of anticancer drugs. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 5(5), 319–328.
- Mauldin G.E., Fox P.R., Patnaik A.K., Bond B.R., Mooney S.C., Matus R.E. (1992). Doxorubicin-induced cardiotoxicosis: clinical features in 32 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 6, 82–88.
- McCann J. (2002). Aerosolized Chemotherapy? Inhalation Therapy Gains Ground. *J. National Cancer Institute* 94(8), 556.
- McCann J., Ames B.N. (1976). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals: discussion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73(3), 950–954.
- McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals: discussion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 5135–5139.
- McClendon A.K., Osheroff N. (2007). DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. *Mutat. Res.* 623(1-2), 83–97.
- MEDAC (2012). Charakterystyka produktu leczniczego. Doxorubicin MEDAC, 2 mg/ml, roztwór do infuzji [http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-29_18042-spc-pl-doxorubicin-medac-2mgml-uk-h-2719-001.pdf].
- Melillo E.M., Balzano G. (1996). Drugs by inhalatory route: an overview and upcoming clinical perspectives. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 51, 405–412.
- Menegola E., Broccia M.L., Di Renzo F. (2001). Teratogenic Effects of Doxorubicin in Rats at Midgestation and at Term. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 21, 283–293.
- Merei J., Hasthorpe S., Farmer P., Hutson J.M. (1999). Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: a model for the VATER association. *Pediatr. Surg. Int.* 15, 11–16.
- Musilova J., Michalova K., Urban J. (1979). Sister-chromatid exchanges and chromosomal breakage in patients treated with cytostatics. *Mutat. Res.* 67(3), 289–294.
- Naumann B.D., Sargent E.V., Starkman B.S., Fraser W.J., Becker G.T., Kirk G.D. (1996). Performance based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 57(1), 33–42.
- Navarro R., Busnadiego I., Ruiz-Larrea M.B., Ruiz-Sanz J.I. (2006). Superoxide anions are involved in doxorubicin-induced ERK activation in hepatocytes cultures. *Ann. NY Acad. Sci.* 1090, 419–428.
- Neuwald E.B., Tourrucôo A.C., Faraon A., Oliveira L.O., Oliveira S.T., Hlavac N.R.C., Lacerda L.A., Lasta C.S., Gonzáles F.H.D. (2009). Doxorubicin Toxicity in 16 Dogs with Mammary Tumors. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings* [dostęp: 17.03.2020; https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&meta=generic&catId=33332&id=4252981&ind=392&objTypeID=17&print=1].
- Nevstad N.P. (1978). Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations induced in human lymphocytes by the cytostatic drug adriamycin in vivo and in vitro. *Mutat. Res.* 57(2), 253–258.
- NIOSH (2007). NOES. National Occupational Exposure Survey conducted from 1981–1983. Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents by 2-digit standard industrial classification (SIC) [cyt. za: HSDB 2018], [dostęp: 8.08.2017; http://www.cdc.gov/noes/].
- NIOSH (2016). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Department of health and human services. Center for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health.
- Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (stan na dzień 1 stycznia 2017 r.). *DzU* 2017 r., poz. 45.
- Ogilvie G.K., Vail D.M., Klein M.K., Powers B.E., Dickinson K. (1991). Weekly administration of low-dose doxorubicin for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198(10), 1762–1764.
- Ohtani M., Fukushima S., Okamura T. (1984). Effects of intravesical instillation of antitumor chemotherapeutic agents on bladder carcinogenesis in rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer* 54(8), 1525–1529 (cyt. za: IARC 1976).
- O'Keefe D., Sisson D., Gelberg H.B., Schaeffer D.J., Krawiec D.R. (1993). Systemic toxicity associated with doxorubicin administration in cats. *J. Vet. Int. Med.* 7(5), 309–317.
- Otterson G.A., Villalona-Calero M.A., Hicks W., Pan X., Ellerton J.A., Gettinger S.N., Murren J.R. (2010). Phase I/II Study of Inhaled Doxorubicin Combined with PlatinumBased

- Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin. Cancer Res. 16(8), 2466–2473.
- Otterson G.A., Villalona-Calero M.A., Sharma S., Kris M.G., Imondi A., Gerber M. (2007). Phase I study of inhaled Doxorubicin for patients with metastatic tumors to the lungs. Clin. Cancer Res. 13(4), 1246–1252.
- Pałaszewska-Tkacz A., Świdwińska-Gajewska A., Czerczak S. (2018). Cisplatyna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 1(95), 73–118.
- Pereira G., Silva A., Diogo C., Carvalho F., Monteiro P., Oliveira P. (2011). Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: from doxorubicin to carvedilol. Curr. Pharm. Des. 17(20), 2113–2129.
- Pethran A., Schierl R., Hauff K. (2003). Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int. Arch. Occup. Environ. Health 76, 5–10.
- Pfizer Canada Inc. (2014). PRODUCT MONOGRAPH PrDOXORUBICIN doxorubicin hydrochloride injection [dostęp 17.03.2020; <https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10047126/f/201806/doxorubicin-non-annotated-pm-178026-E.pdf>].
- Pfizer Ltd. (2017). Doxorubicin Hydrochloride Powder for Injection ver. 4.1. Karta charakterystyki [Safety Data Sheet].
- Pfizer Ltd. (2018). Doxorubicin Hydrochloride Solution for Injection - 2 mg/ml. Karta charakterystyki [Safety Data Sheet ver. 4.1], [https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/doxorubicin_HCl_soln_inj_25-Jan-2018.pdf].
- Phillips B.S., Kraegel S.A., Simonson E., Madewell B.R. (1998). Acute reactions in dogs treated with doxorubicin: increased frequency with the use of a generic formulation. J. Vet. Intern. Med. 12, 171–172.
- Pieri M., Castiglia L., Basilicata P., Sannolo N., Acampora A., Miraglia N. (2010). Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatograph/fluorescence detection method. Am. Occup. Hyg. 54(4), 368–376.
- Price P.J., Suk W.A., Skeen P.C., Chirigos M.A., Huebner R.J. (1975). Transforming potential of the anticancer drug adriamycin. Science 187(4182), 1200–1201.
- Report on Carcinogens (2016). Fourteenth Edition. National Toxicology program, Department of Health and Human Services. Adriamycin [dostęp 17.03.2020; <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/adriamycin.pdf>].
- Riggs C.E., Sharp S.A. (1987). Adriamycin: Review of clinical pharmacology and toxicity of an effective anticancer drug (Drug therapy review). Iowa Med. 77, 242–251.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.
- Rudolph R., Suzuki M., Luce J.K. (1979). Experimental skin necrosis produced by adriamycin. Cancer Treat. Rep. 63(4), 529–537.
- Santa Cruz Biotechnology Inc. (2007). Karta charakterystyki [Safety Data Sheet].
- Sarg N., Salem M. (2016). Teratogenic effects and histopathological changes of doxorubicin (adriamycin) on the abdominopelvic region of the fetal rats [dostęp: 17.03.2020; http://bu.edu.eg/medicine_publications/198/abstract].
- Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials (2004). R.J. Sr. Lewis (ed). 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ., 88 [cyt. za: HSDB 2018].
- Science Lab. Inc. (2013). Doxorubicin hydrochloride. Karta charakterystyki [Safety Data Sheet].
- Screening Assessment (2015). 5,12-Naphthacenedione, 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, (8S-cis)-(Doxorubicin). Chemical Abstracts Service Registry Number 23214-92-8. Environment Canada Health Canada [dostęp: 17.03.2020; http://www.ec.gc.ca/esees/A59B012C-885D-46EF-B8EA-0A84C98C360A/FSAR_Doxorubicin_EN.pdf].
- Sharma S. (2002). Inhaled Doxorubicin Active With Low Toxicity in Lung Cancer. 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (abstract 1204). [dostęp 17.03.2020; <http://www.cancernetwork.com/lung-cancer/inhaled-doxorubicin-active-low-toxicity-lung-cancer>].
- Sharma S., White D., Imondi A.R., Placke M.E., Vail D.M., Kris M.G. (2001). Development of inhalational agents for oncologic use. J. Clin. Oncol. 19(6), 1839–1847.
- Sicor Pharmaceuticals, Inc. (1998). Doxorubicin hydrochloride for injection. Karta charakterystyki [Safety Data Sheet].
- Silva C.E.V., Camacho A.A., Nakage A.P.M., Santana A.E., Canola J.C. (2004). Efeitos cardiovasculares, hematológicos e bioquímicos do tratamento crônico experimental com doxorubicina em cães. Ars Veterinaria 20, 185–194.
- Smyth S.A., Teslic S. (2013). Occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in municipal wastewater treatment systems. Unpublished year-end report. March 22, 2013. Ottawa (ON): Health Canada, New Substances Assessment and Control Bureau, 14 (cyt. za: Screening Assessment 2015).
- Soćko R. (2019). Etopozyd. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2(100), 19–47.

- Sorenmo K.U., Baez J.L., Clifford C.A., Mauldin E., Overley B., Skorupski K., Bachman R., Samluk M., Shoferi F. (2004). Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 209–221.
- Sottani C., Porro B., Comelli M., Imbriani M., Minoia C. (2010). An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J. Chromatography B.* 878, 2593–2605.
- Spencer D.M., Bilardi R.A., Koch T.H., Post G.C., Nafie J.W., Kimura K., Cutts S.M., Phillips D.R. (2008). DNA repair in response to anthracycline-DNA adducts: a role for both homologous recombination and nucleotide excision repair. *Mutat. Res.* 638(1-2), 110–121.
- SRI (2009). Directory of Chemical Producers. Menlo Park, CA: SRI Consulting. Database edition (cyt. za: Report on Carcinogens 2016).
- Suter W., Brennand J., McMillan S., Fox M. (1980). Relative mutagenicity of antineoplastic drugs and other alkylating agents in V79 Chinese hamster cells, independence of cytotoxic and mutagenic responses. *Mutat. Res.* 73(1), 171–181.
- Szewczyńska M., Pośniak M. (2018). Chlorowoderek doksorubicyny. Metoda oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej [Doxorubicin hydrochloride. Determination in workplace air with high performance liquid chromatography]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 4(94), 55–87 [publication in Polish]. 2(96), 115–131 [publication in Polish].
- Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. (2013). Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 65(2), 157–170.
- Thompson D.J., Molello J.A., Strebing R.J., Dyke I.L. (1978). Teratogenicity of adriamycin and daunomycin in the rat and rabbit. *Teratology* 17(2), 151–157.
- Thompson D.J., Strebing R.J., Dyke I.L. (1976). Teratogenicity of adriamycin and daunomycin in the rat. *Teratology* 13, 39–40A.
- Thorna C.F., Oshiroa C., Marshe S., Hernandez-Boussardb T., McLeodd H., Kleina T.E., Altmana R.B. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet. Genomics.* 21(7), 440–446.
- University of Toronto (2012). Working With Doxorubicin and Treated Animals. Office of Environmental Health and Safety [dostęp: 10.01.2018; <https://ehs.utoronto.ca/wp-content/uploads/2015/10/Doxorubicin.pdf>].
- US Natl Inst Health; DailyMed. (2006; updated December 29, 2019). Current Medication Information for Doxorubicin Hydrochloride (doxorubicin hydrochloride) injection, powder, lyophilized, for solution. [dostęp: 17.03.2020; <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d928625e-c1ef-4f25-8d25-764c8c6aab67>].
- Valadares B.L., Graf U., Spano M.A. (2008). Inhibitory effects of water extract of propolis on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 46(3), 1103–1110.
- van Asperen J., van Tellingen O., Tijssen F., Schinkel A.H. and Beijnen J.H. (1999). Increased accumulation of doxorubicin and doxorubicinol in cardiac tissue of mice lacking mdr1a P-glycoprotein. *Brit. J. Canc.* 79(1), 108–113.
- Vargel I., Erdem A., Ertoy D., Pinar A., Erk Y., Altundag M., Gullu I. (2002). Effects of Growth Factors on Doxorubicin-Induced Skin Necrosis: Documentation of Histomorphological Alterations and Early Treatment by GM-CSF and G-CSF. *Annals of Plastic Surgery.* 49(6), 646–653.
- Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1982). N.H. Booth, L.E. McDonald (eds.). 5th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 793.
- Vig B.K. (1971). Chromosome aberrations induced in human leukocytes by the antileukemic antibiotic adriamycin. *Cancer Res.* 31(1), 32–37.
- Weiss R.B. (1992). The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin. Oncol.* 19(6), 670–686.
- West C., Stratford I.J., Barrass N., Smith E. (1981). A comparison of adriamycin and mAMSA in vitro: cell lethality and SCE studies. *Br. J. Cancer* 44(6), 798–809.
- Wiebe V.J., Sipila P. (1993). Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit. Rev. in Oncology/Hematology* 16, 75–112.
- Working K.P., Newman M.S., Sullivan T., Yarrington J. (1999). Reduction of the Cardiotoxicity of Doxorubicin in Rabbits and Dogs by Encapsulation in Long-Circulating, Pegylated Liposomes. *JPET* 289, 1128–1133.
- Zhu W., Shou W., Payne R.M., Caldwell R., Field L.J. (2008). A mouse model for juvenile doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Pediatric Research* 64(5), 488–494.

Adres do korespondencji/Contact details:

mgr inż. Małgorzata Kupczewska-Dobecka
e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego
Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA DOKSORUBICYNĘ I CHLOROWODOREK DOKSORUBICYNY

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ krążenia, układ nerwowy i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, a w zależności od wskazań – spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ krążenia, układ nerwowy, wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne, konsultacja neurologiczna.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 12 ÷ 24 miesiące.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ krążenia, układ nerwowy, wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie dermatolo-

giczne i konsultacja neurologiczna.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na doksorubicynę i chlorowoderek doksorubicyny są:

- szpik kostny,
- układ krążenia.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na doksorubicynę i chlorowoderek doksorubicyny są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (m.in.: leukopenia, neutropenia, małopłytkowość),
- kardiomiopatia.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na szkodliwe działanie na płodność lub na dziecko w łonie matki do pracy w narażeniu na doksorubicynę i chlorowoderek doksorubicyny nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży. Należy zachować ostrożność u kobiet planujących ciążę.

W narażeniu na doksorubicynę i chlorowoderek doksorubicyny nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią,

ponieważ związek ten jest czynnikiem rakotwórczym kategorii zagrożenia 1B (Carc. 1B).

Należy zwrócić uwagę na zarządzanie ryzykiem podczas stosowania doksorubicyny i chlorowodoru doksorubicyny przez pracowników, implementację właściwych procedur i środków bezpieczeństwa na

stanowiskach pracy, na których są stosowane cytostatyki. Powoduje to zmniejszenie poziomu narażenia zawodowego.