



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

1 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

1. Название отчета	Разведение, фасовка цитостатических лекарственных средств для лечения нейроонкологических патологий
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Гурцкая Г.М. Корпоративный фонд «University Medical Center», главный менеджер, кандидат медицинских наук
3. Заявитель	Акционерное общество «Национальный центр нейрохирургии»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	- приготовлении цитостатиков в условиях, обеспечивающих соответствующий уровень безопасности для медицинских работников, непосредственно контактирующих с ними; - персонифицированный учет лекарственных средств на пациента, путем применения фактической дозы по системе мг/мл; - рациональное и безопасное использование цитостатических препаратов.
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Нет

Краткая информация о технологии (структурированная)

Для создания кабинета централизованного приготовления цитостатиков необходимо, в первую очередь, соответствующее для этих целей помещение, оснащенное определенным оборудованием (ламинарный бокс, автономная система кондиционирования, приборы для герметичной упаковки и др.); медицинский персонал, непосредственно связанный с цитостатиками, должен быть обучен безопасной работе с химиопрепаратами и обеспечен средствами индивидуальной защиты.

Подготовка лекарственных средств осуществляется на основании поступивших из структурных подразделений требований. Медицинским персоналом осуществляется контроль назначенных врачом доз на основании приведенных расчетов, таким образом, позволяя избежать возникновения ошибок, связанных с неправильным назначением. После сверки всех данных, медицинский персонал готовит наклейки на шприц/флакон для каждого пациента. Последним подготовительным этапом является проверка рабочих поверхностей, флаконов и вспомогательных материалов для непосредственного приготовления цитостатических средств. Далее проводится приготовление цитостатиков с проведением повторного контроля. После всех мероприятий, готовые лекарственные средства отпускаются в отделения. Каждая партия использованных пустых ампул/флаконов вместе со вспомогательным расходным материалом собирается в аппарат для герметичного упаковывания, обеспечивающего безопасную транспортировку и дальнейшую утилизацию.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

2 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

Резюме (результат экспертизы)

Анализ научных данных свидетельствует о том, что проблема безопасного обращения с химиопрепаратами остается актуальной, так как несмотря на принимаемые меры, возможность поступления их в производственную среду сохраняется, создавая опасность контакта с ними медицинского персонала. Поскольку полностью устранить данную проблему невозможно, то следует, по возможности, минимизировать ее. В этой связи, возникает необходимость изоляции медицинского персонала от воздействия цитотоксических средств различными способами. С этой целью, предложенная для внедрения «Заявителем» централизация процесса приготовления цитотоксических лекарственных средств (ЛС), является наиболее приемлемым способом защиты медицинского персонала от негативного влияния химиотерапевтических средств. Кроме того, внедрение данного метода, благодаря проведению тройного контроля, позволит снизить количество медикаментозных ошибок, что положительно скажется на оказании медицинской помощи пациентам. Наряду с этим, использование персонифицированной подготовки ЛС в одном месте, позволит уменьшить количество неиспользованных ЛС, а учитывая высокую стоимость химиопрепаратов, снизит затраты на химиотерапию.

Таким образом, внедрение централизованной подготовки цитотоксических ЛС эффективно предотвращает отрицательное воздействие цитостатических ЛС на организм медицинского персонала, работающего с ними, и является целесообразным как с медицинской, социальной, так и экономической точки зрения.

В качестве рекомендации – необходимо изменить трактовку технологии, поскольку название не раскрывает сути технологии, а именно – Централизация процессов приготовления цитостатических ЛС для лечения нейроонкологических заболеваний.

Список аббревиатур и сокращений

ЛС – лекарственное средство

КазНИИОиР – Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

АОФБ - Американское общество фармакологов больниц

НИБТиЗ - Национальный институт безопасности труда и здоровья

АОБФ - Австралийское общество больничных фармацевтов

УБОТ - Управление по безопасности и охране труда

АОТиТБ - Администрация по охране труда и технике безопасности

ПАОЗ - Панамериканская организация здравоохранения

ЕАБиГТ - Европейское агентство по безопасности и гигиене труда

ЦО – централизованное отделение

1. Цель отчета

Оценить клиническую эффективность, безопасность и экономическую целесообразность централизации процесса приготовления цитотоксических лекарственных средств.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	3 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

2. Описание проблемы

2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Цитотоксические противоопухолевые препараты представляют собой ЛС, которые используются для лечения злокачественных новообразований и могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье персонала в отделениях онкологии. Потенциальная опасность для медицинских работников при работе с цитостатиками связана с риском развития у них генетических нарушений, опухолей, заболеваний печени, нарушения функционирования репродуктивной системы (снижение способности к оплодотворению, проблемы с вынашиваемостью плода, преждевременные роды, самопроизвольные аборты, врожденные пороки развития) [1-2]. Кроме того, работа с цитостатическими препаратами может привести к таким неприятным последствиям, как кожная сыпь, тошнота, изменения показателей крови. Причем цитостатики можно обнаружить в биохимических анализах всего персонала, который работает с соответствующим препаратом или в том же помещении. Наиболее высокий уровень наблюдается у того медицинского персонала, который задействован в подготовке ЛС – в анализах мочи могут быть обнаружены циклофосфамид, метотрексат, фторурацил и др., что приводит к обнаружению у них хромосомных отклонений. Чаще всего это наблюдается у медицинского персонала, работающих без соблюдения правил безопасности (отсутствие вытяжного шкафа, перчаток, масок и т.д.) [3-5].

Основными неблагоприятными факторами, которые могут воздействовать на сотрудников при контакте с цитостатическими ЛС являются:

- содержание в воздухе рабочей зоны вредных цитостатических средств, образующихся в процессе работы;
- опасность травмирования осколками ампул и другой стеклянной посуды, используемой в процессе работы;
- напряженность зрительного анализатора;
- вынужденная рабочая поза;
- статическое физическое напряжение;
- психоэмоциональное напряжение [6].

Возможные пути проникновения ЛС – через кожу, ингаляционный путь, проглатывание (ненамеренное попадание через руки в рот), инъекционный путь (случайный укол иглами, инструментами). В соответствии с этим выделяют опасные манипуляции: вскрытие флакона иглой для растворения или набора ЛС, вынимание иглы после набора ЛС, перенос шприца, введение иглы в вену или катетер, извлечение иглы после инъекции. Также обнаружен чрезвычайно высокий уровень контаминации ЛС всех поверхностей помещений для их приготовления и/или введения. Таким образом, очевидны риски для медицинского персонала, связанные с введением химиотерапевтических препаратов [7-8].

2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)

Химиотерапия является как самостоятельным видом лечения, так и неотъемлемой частью комбинированного и комплексного лечения онкологической патологии.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

4 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

Некоторые заболевания невозможно вылечить без лечебного или профилактического проведения химиотерапии [9].

Принимая во внимание, что данная категория ЛС является достаточно токсичной, их относят к категории потенциально опасных веществ как для пациентов, так и для сотрудников, которые непосредственно контактируют с ними. На сегодняшний день отсутствуют достаточные сведения об отсроченном системном воздействии химиотерапевтических препаратов на медицинский персонал, находящийся в контакте с ними [10].

Обычно исследования сконцентрированы на влиянии химиотерапевтических препаратов на пациента. Данные о влиянии таких ЛС на медицинский персонал достаточно ограничены. В последнее время стали появляться сообщения о вероятности генетических нарушений среди медицинского персонала, контактирующего с цитотоксическими препаратами, которые являются предпосылкой для развития злокачественных новообразований, а также заболеваний печени, возможных самопроизвольных аборт, рождения мертвого плода, врожденной патологии и низкой массы тела при рождении. Возможно также возникновение острых аллергических реакций при контакте с этими препаратами [11-12].

Такие данные диктуют необходимость изоляции медицинского персонала от непосредственного воздействия цитотоксических противоопухолевых ЛС. Именно поэтому ряд международных профессиональных организаций пытаются разработать и внедрить стандарты, методические рекомендации, руководства, как клинические, так и технические, для минимизации риска ошибок на всех этапах проведения химиотерапевтического лечения [13].

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

В 2013 году в Алматы на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) было открыто первое казахстанское отделение разведения химиотерапевтических ЛС. Ключевым моментом пилотного проекта, стало оснащение лаборатории отделения современным ламинарным шкафом самого высокого, третьего класса биологической защиты со 100-процентной гарантией безопасности, что позволило успешно решить вопросы создания необходимого уровня чистоты при подготовке шприца с препаратом для каждого пациента и обеспечения защиты медицинского персонала, работающего с химиопрепаратами. Сотрудники КазНИИОиР отмечают несколько значительных преимуществ работы нового отделения перед традиционным подходом:

– централизованное разведение ЛС с применением современного оборудования позволяет защитить медицинский персонал от возможных вредных воздействий химических препаратов. Использование ламинарного шкафа позволяет медикам работать изолированно от химических компонентов, не вдыхая их испарений, с защитой зрения и кожных покровов. Весь комплекс мер позволяет сделать работу персонала в лаборатории максимально безопасной;

– современная система приготовления сводит к нулю вероятность любых неточностей при расчете дозы препарата и его разведении - точно соблюдаются



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№348 от 10.09.2020	5 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

пропорции, заложенные в назначении врача каждому пациенту, т.е. полное соответствие принципам персонифицированной медицины;

– экономия затрат, что тоже очень важно для современной медицины, особенно для такой отрасли как онкология, т.к. противоопухолевые препараты относятся к числу самых дорогостоящих. Централизованное приготовление растворов ЛС для всех отделений онкологической клиники позволяет использовать препараты рационально, рассчитывая их расход с учетом полной потребности клиники на текущий день. В результате обеспечивается значительное сокращение общей стоимости полихимиотерапии, экономия бюджетных средств и, соответственно, возможность охватить лечением больше больных [14].

В настоящее время аналогичные системы централизованного разведения химиопрепаратов внедрены во многих медицинских организациях республики.

2.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения)

В рекомендации по безопасности работ с цитостатиками входят обеспечение кабинета необходимым оборудованием, средствами личной защиты персонала, проведение обучения персонала, ежегодных профилактических медицинских осмотров работников и строгое соблюдение правил техники безопасности. Отмечено, что при выполнении всех рекомендаций по безопасности, контаминация рабочих мест химиотерапевтическими ЛС снижается и, следовательно, уменьшается неблагоприятное воздействие на медицинский персонал.

Безопасность приготовления противоопухолевых ЛС к введению требует соответствующего для этих целей помещения. Кабинет для приготовления цитотоксических ЛС к введению должен быть обеспечены условиями для соблюдения асептики. С целью поддержания асептики и предотвращения распространения паров и аэрозолей цитотоксических препаратов за пределы рабочей зоны рекомендуется организовать шлюзовую систему входа в данное помещение, при этом внутренние и наружные двери не должны открываться одновременно. Шлюзовое пространство предназначено для раздельного хранения уличной и рабочей одежды (верхняя одежда, обувь и т.д.). Помещение для разведения и подготовки ЛС должно быть оснащено ламинарным боксом для стерильного разведения, подключенным к специальному каналу вентиляции, который обеспечивает приток стерильного воздуха и не допускает выход загрязненного цитостатиками воздуха в окружающую среду без его фильтрации. Для правильного функционирования системы очистки воздуха необходимо регулярное обслуживание фильтров. Поверхности потолков, полов, крепежей, полок, столов и шкафов должны быть гладкими, непроницаемыми и не иметь трещин и царапин, что обеспечивает чистоту.

Перед началом работ по приготовлению раствора цитостатического ЛС для обеспечения безопасных условий труда на рабочем месте сотрудник должен проверить:

- исправность средств индивидуальной защиты;
- исправность местного освещения;



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

6 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

- эффективность работы средств коллективной защиты, санитарное состояние рабочего места;

- отсутствие механических дефектов на оборудовании, целостность корпусов и панелей оборудования;

- состояние электрических кабелей и электрических деталей, вилок, розеток вытяжных шкафов;

- наличие достаточного количества расходных материалов.

Рабочее место, ящики и/или столешница должны быть оборудованы всем необходимым для хранения всех инструментов и материалов для приготовления препаратов, чтобы персонал как можно реже покидал свое рабочее место.

Приготовление растворов цитостатических ЛС следует проводить в вытяжном шкафу с вертикальным током воздуха, горизонтальный ток воздуха не рекомендуется. Дверцы вытяжного шкафа во время работы следует держать максимально закрытыми с небольшим зазором для тяги. Открывать створки следует только на время обслуживания приборов и установок. Приподнятые створки должны прочно укрепляться приспособлениями, исключающими неожиданное падение створок.

При приготовлении раствора цитостатического ЛС, сотрудник должен:

- следить за целостностью стеклянных приборов и посуды, исправностью оборудования и не допускать использования в работе разбитых предметов;

- применять при работе с цитостатическими ЛС ампулы, флаконы и емкости с прозрачной маркированной датированной поверхностью;

- вскрывать флакон с цитостатическим ЛС, осторожно удалив часть металлической алюминиевой крышки;

- убедиться в том, что верхушки ампулы или флаконов не содержат жидкости;

- открывать ампулы в сторону от лица, работающего через стерильную марлевую салфетку, чтобы снизить до минимума выброс аэрозолей из ампулы;

- обертывать шейку ампулы стерильным марлевым тампоном;

- вливать жидкость во флакон при разведении цитостатических ЛС медленно, направляя струю на стенку флакона;

- готовить раствор цитостатического ЛС (разведение жидкостей, порошков) для введения с помощью шприца или стерильного дозатора;

- удалять из шприцев перед инъекцией избыток лекарственного средства с пузырьком воздуха в закрытые сосуды-биксы с крышкой в вытяжном шкафу.

Во избежание несчастных случаев не допускается:

- проводить работу по приготовлению и введению цитостатических ЛС без применения необходимых санитарной одежды, средств индивидуальной защиты;

- хранить и применять цитостатические ЛС без этикеток, а также в поврежденной упаковке;

- работать с отключенной системой водоснабжения, канализации и вентиляции;

- использовать неисправные устройства, приборы, приспособления;

- находиться в рабочей зоне посторонним лицам, предметам.

Требования безопасности по окончании работы:



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

7 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

- по окончании работы медицинский работник должен отключить или перевести в режим, предусмотренный инструкцией по эксплуатации, электрооборудование и приборы, привести в порядок рабочее место;

- во время уборки рабочего места следует применять те же средства индивидуальной защиты и санитарную одежду, что и при контакте с цитостатическими лекарственными средствами;

- после окончания работы все перчатки необходимо утилизировать в закрытый контейнер или упаковку, руки следует тщательно вымыть мыльным раствором с большим количеством воды, санитарную одежду и средства индивидуальной защиты убрать в предназначенные для их хранения места (одноразовые респираторы, одноразовую санитарную одежду - утилизировать);

- о выявленных недостатках и сбоях в работе оборудования, а также о завершении работы следует уведомить непосредственного руководителя работ;

- по окончании работ следует произвести гигиеническую обработку открытых участков тела, при необходимости принять душ;

- сбор, хранение цитостатических ЛС и загрязненного материала (вата, бумага, одноразовые шприцы, ампулы, пузырьки с остатками лекарственных средств и другое) необходимо осуществлять в плотных герметичных упаковках одноразового использования с желтой маркировкой.

Ежедневно из отделения онконейрохирургии в отделение госпитальной фармации поступают выписанные врачом требования на получение цитостатических ЛС, содержащие следующие сведения:

- фамилия больного, площадь поверхности тела пациента либо вес (в зависимости от того, как рассчитывается терапевтическая доза препарата);

- доза, необходимая по стандартному протоколу лечения;

- доза цитостатика, назначенная данному пациенту;

- объем необходимого раствора и режим введения (внутривенно капельно, струйно или внутримышечно).

Получив врачебное назначение клинический фармаколог, в первую очередь еще раз контролирует терапевтическую дозу, пересчитывая ее согласно площади поверхности тела и дозе, необходимой по протоколу. Затем, исходя из существующих стандартных концентраций, рассчитывается количество цитостатика в миллилитрах, производится таксировка требования из расчета флаконов, необходимых для приготовления требуемой дозы, проставляется цена за один флакон и общая сумма по израсходованным флаконам.

После проверки клиническим фармакологом листа назначения, медицинская сестра распечатывает стикеры, которые в дальнейшем наклеиваются на шприц или флакон. Приготовление растворов осуществляется медицинскими сестрами по требованиям, с соблюдением установленных нормативов и учетом специфики восстановления каждого отдельного препарата. На каждый флакон или шприц с готовым раствором наклеивается этикетка с указанием фамилии и инициалов больного, наименования цитостатика, дозы и количества в миллилитрах. После этого вторая медицинская сестра контролирует соответствие количества приготовленного раствора во флаконе или шприце количеству, указанному на этикетке, а также соответствие использованных ампул и пустых флаконов.



Шприцы с готовыми растворами цитостатиков запаиваются в специально предназначенную для этих целей полиэтиленовую пленку и, согласно требованиям, отпускаются в структурные подразделения.

После контроля провизора каждая партия использованных пустых ампул и флаконов вместе со вспомогательным расходным материалом сбрасывается в аппарат для герметичного упаковывания, обеспечивающего безопасную транспортировку и дальнейшую утилизацию.

Схема процесса представлена на рисунке.

2.5. История создания, различные модели /версии/ модификации.

Токсические свойства цитостатических ЛС в хорошо известны с 1940-х годов, когда они начали использоваться в онкологической области [15]. Однако прошло около четырех десятилетий, прежде чем Falck и др. опубликовали первую статью, описывающую увеличение мутагенности у медицинских сестер, работающих с цитостатическими ЛС, впервые демонстрируя потенциальный профессиональный риск, связанный с манипуляциями с этими лекарствами [16]. Концепция «опасного лекарственного средства», которая до того времени ассоциировалась исключительно с цитостатическими ЛС, была введена в 1990 году Американским обществом фармакологов больниц (АОФБ) и принята в 2004 году Национальным институтом безопасности труда и здоровья (НИБТиЗ) [17]. Это привело к существующему и принятому на международном уровне определению: любое ЛС, которое представляет для человека один или несколько из следующих критериев опасности: канцерогенность, тератогенность или другая токсичность для развития, репродуктивная токсичность, токсичность для органов в малых дозах, генотоксичность или препараты с аналогичной структурой или профиль токсичности для других опасных препаратов [18]. Позже, в 2014 году НИБТиЗ разделил опасные ЛС на три группы: противоопухолевые препараты; не противоопухолевые препараты, которые соответствуют хотя бы одному критерию опасности; и ЛС, которые представляют риск для репродуктивного процесса и могут повлиять на мужчин и женщин, которые пытаются активно забеременеть, а также на беременных или кормящих женщин, но не представляют никакого риска для остальной части населения [19].

Опасные лекарственные средства, в частности подгруппа противоопухолевых препаратов, были описаны как самая большая химическая опасность, присутствующая в области здравоохранения, и один из самых опасных химических веществ, когда-либо разработанных [20].

Публикация серии последующих исследований, результаты которого указывали на возможную связь между профессиональным воздействием цитостатиков и усилением различных воздействий на здоровье, было ключевым для различных правительственных организаций и научных обществ в разработке первых руководящих принципов безопасного обращения с этим типом лекарств. В 1981 году Австралийское общество больничных фармацевтов (АОБФ) опубликовало первое руководство по безопасному применению цитостатических лекарств, а четыре года спустя их коллеги из Северной Америки последовали их примеру. Последовало несколько других исследований, которые продемонстрировали риски от профессионального воздействия химиотерапии.



Управление по безопасности и охране труда (УБОТ), чья миссия заключается в защите здоровья и безопасности работников, заинтересовалось профессиональным риском обращения с химиотерапевтическими ЛС в начале 1980-х годов. Во время посещения больницы в северной Калифорнии, УБОТ штата Калифорния узнала о методах подготовки химиотерапии в медицинской организации. Последующее расследование привело к определению того факта, что больница не способна обеспечить защиту для фармацевтов. Реализованная программа безопасного обращения была описана в Американском журнале больничной аптеки и стала основой для первого бюллетеня технической помощи АОБФ по обращению с цитотоксическими ЛС. Через несколько лет после опубликования данных, указывающих на вред от воздействия химиотерапевтических препаратов на рабочем месте, УБОТ опубликовало руководство по безопасному обращению с этими ЛС. В руководствах описывается оборудование, одежда и методы работы, направленные на защиту фармацевтов и медсестер от воздействия. Хотя руководящие принципы не рассматриваются в качестве стандартов, подлежащих обязательному исполнению, это руководство несет ответственность за соблюдение мер предосторожности при обращении в больницах и других медицинских организациях [21-22].

С тех пор были опубликованы данные о значительном риске профессионального облучения. В 1980-х годах УБОТ США стало известно о методах подготовки химиотерапии в учреждениях. Программа безопасного обращения, которая затем была реализована, была описана в Американском журнале больничной фармации и стала основой для первого Бюллетеня технической помощи Американского общества больничных фармацевтов по обращению с цитотоксическими препаратами [23-25].

В 2004 году Полович написал статью, объясняющую риски, связанные с использованием цитотоксических ЛС, и подробно описал, как их минимизировать. Загрязнение окружающей среды опасными ЛС также хорошо описано и явилось основной причиной для внедрения руководящих принципов при строительстве аптечных учреждений, где используются цитотоксические ЛС [26].

2.6. Опыт использования в мире (какие производители).

Организации, занимающиеся вопросами безопасности труда, такие как Объединенная комиссия, Администрация по охране труда и технике безопасности (АОТиТБ), Панамериканская организация здравоохранения (ПАОЗ) и Европейское агентство по безопасности и гигиене труда. (ЕАБиГТ) уделяют все больше внимания рекомендациям и стратегиям повышения безопасности в отношении опасных ЛС [27-29].

Важно отметить, что, учитывая сложность и междисциплинарный характер использования цитостатических ЛС, эти процессы особенно подвержены ошибкам. Этот факт, побуждает рассматривать цитостатические ЛС, как терапию высокого риска, которая может представлять серьезную угрозу как для пациента, так и для вовлеченных специалистов. Поэтому важно стандартизировать эти процессы, так как если протокол правильно реализует клинические рекомендации, возможность возникновения ошибок снижается. Это приводит к улучшению качества и минимизации рисков, связанных с этим типом ЛС [30].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

10 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

Тем не менее, несмотря на усилия, предпринятые в течение последних четырех десятилетий на международном уровне по разработке руководящих принципов для обеспечения безопасного использования цитотоксических ЛС, в настоящее время не существует глобально согласованных стандартов для предотвращения воздействия цитостатиков, что вызывает беспокойство от отсутствия решения проблемы.

При этом, появляются данные, свидетельствующие о том, что некоторые роботизированные устройства, которые готовят цитотоксические ЛС, повышают точность подготовки лекарств и уменьшают потенциально опасные события, связанные с безопасностью персонала. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований для установления экономической эффективности этих роботизированных устройств [31].

2.7. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

В 2013 году в Алматы на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) было открыто первое казахстанское отделение разведения химиотерапевтических препаратов. Ключевым моментом пилотного для Казахстана проекта, стало оснащение лаборатории отделения современным ламинарным шкафом самого высокого, третьего класса биологической защиты со 100-процентной гарантией безопасности, что позволило успешно решить вопросы создания необходимого уровня чистоты при подготовке шприца с препаратом для каждого пациента и обеспечения защиты медицинского персонала, работающего с химиопрепаратами. Сотрудники КазНИИОиР отмечают несколько значительных преимуществ работы нового отделения перед традиционным подходом:

- современная система приготовления сводит к нулю вероятность любых неточностей при расчете дозы препарата и его разведении - точно соблюдаются пропорции, заложенные в назначении врача каждому пациенту, т.е. полное соответствие принципам персонифицированной медицины;

- экономия затрат, что тоже очень важно для современной медицины, особенно для такой отрасли как онкология, т.к. противоопухолевые препараты относятся к числу самых дорогостоящих. Централизованное приготовление растворов ЛС для всех отделений онкологической клиники позволяет использовать препараты рационально, рассчитывая их расход с учетом полной потребности клиники на текущий день. В результате обеспечивается значительное сокращение общей стоимости полихимиотерапии, экономия бюджетных средств и, соответственно, возможность охватить лечением больше больных;

- централизованное разведение ЛС с применением современного оборудования позволяет защитить медицинский персонал от возможных вредных воздействий химических препаратов. Использование ламинарного шкафа позволяет медикам работать изолированно от химических компонентов, не вдыхая их испарений, с защитой зрения и кожных покровов. Весь комплекс мер позволяет сделать работу персонала в лаборатории максимально безопасной [14].

В настоящее время аналогичные системы централизованного разведения химиопрепаратов внедрены во многих медицинских организациях республики (Национальный центр материнства и детства, онкологические диспансеры и др.).



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	11 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

Для определения клинической эффективности и безопасности внедрения централизованного разведения и фасовки цитостатических ЛС для лечения нейроонкологических патологий, поиск литературных данных был проведен в базе данных MEDLINE (PubMed). Также в стратегии поиска были применены следующие электронные ресурсы: Cochrane, Central Register of Controlled Trials <http://www.cochrane.org>, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>, TRIPdatabase: <https://www.tripdatabase.com/>, Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, CADTH <http://www.cadth.ca/>, HTAI <http://www.htai.or> по следующим ключевым словам: химиотерапия (chemotherapy), централизованная подготовка лекарств (centralized drug preparation), безопасность работы медицинского персонала (hospital staff safety), клиническое исследование (clinical trial).

Поиск исследований по ключевому слову «centralized drug preparation» показал 173 результата. Поиск мета-анализов, систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований показал отсутствие работ, отвечающих данным критериям. Были исключены исследования, не отвечающие критериям включения (применение химиотерапевтических средств, безопасность медицинского персонала), а также дублирующие работы. В результате поиска для анализа были включены 6 исследований, описывающих опыт применения данной технологии.

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

S.A. Scott, D.B. Schrott, G.A. Loesch (1983г.) описали программу по улучшению обращения с противоопухолевыми ЛС в детской больнице. Для устранения недостатков в подготовке и проведении химиотерапии сотрудники аптеки совместно с врачами онкологами подготовили руководство по химиотерапии рака. В руководство были включены правила и процедуры для заказа, подготовки, доставки, введения и утилизации ЛС; технологическая карта, облегчающая процесс ежедневного заказа химиотерапии и позволяющая фармацевтам централизованного отделения (ЦО) перепроверять расчеты доз, сделанные врачами; информационные монографии о различных цитостатических ЛС, используемых в больнице; справочная таблица, содержащая информацию о восстановлении, разбавлении, стабильности, хранении, введении и особые меры предосторожности при химиотерапии. По рекомендации персонала в ЦО аптеки была установлена вытяжка с вертикальным ламинарным потоком воздуха, что позволило расширить услуги, включив подготовку всех видов химиотерапии для стационарных пациентов. Были внедрены процедуры для документирования доставки химиотерапии в отделения и для обеспечения надлежащего сбора и составления графиков подготовки химиотерапии, назначенных врачами. Таким образом, организация ЦО в аптеке улучшила контроль над обработкой и проведением химиотерапии в больнице и позволила повысить безопасность как пациентов, так и медицинского персонала [32].

Исследователи из Австралии R.J. Plumridge и M. Maher (1993г.) сравнили время, затраченное медицинскими сестрами на приготовление ЛС в ЦО и в отделениях. Время



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№348 от 10.09.2020	12 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

приготовления ЛС определяли с помощью секундомера. Общие затраты на приготовление ЛС для медсестер ЦО и отделений были рассчитаны путем объединения соответствующих затрат на рабочую силу (время приготовления х средние ставки заработной платы за сверхурочную работу) со стоимостью одноразовых изделий. Среднее время для приготовления ЛС в ЦО составило $3,38 \pm 0,38$ минут, тогда как для подготовки ЛС в отделениях требовалось $14,37 \pm 1,55$ минут. Средняя общая стоимость (австралийские доллары) приготовления ЛС составила $1,42 \pm 0,4$ \$ на дозу и $4,59 \pm 0,46$ \$ на дозу соответственно. Авторы пришли к заключению, что централизация процесса приготовления ЛС позволяет сократить время, требуемое на 100 доз ЛС на 18,32 часа, что эквивалентно ежегодному предотвращению расходов размере 112 420 долларов на каждые 100 доз, приготовленных каждый день [33].

Предполагается, что централизованное приготовление ЛС позволяет предотвратить ошибки. Тем не менее, F. Martin, C. Legat, J. Coutet и др. (2004г.) был продемонстрирован риск ошибок при подготовке ЛС. В данной работе была оценена эффективность политики обеспечения качества и влияние корректирующих мероприятий, внедренных ранее, а именно, было проведено сравнение показателей ошибок при подготовке ЛС, наблюдаемых до и после проведения корректирующих мероприятий, также были изучены факторы риска. В работу были включены 84 017 ЛС. Результаты показали значительное снижение общих (0,2% против 0,4%) и основных (0,1% против 0,2%) ошибок между двумя периодами. Этот период был подтвержден многомерным анализом (ОШ были соответственно 0,49 и 0,6 $p < 10(-3)$). Суточная нагрузка (более 60 ЛС) была наиболее важным фактором риска (ОШ составило соответственно 2,4 и 3,2 $p < \text{или} = 10(-3)$). Эти результаты продемонстрировали эффективность простых корректирующих мероприятий. Последующие действия по ошибкам оказались полезными для повышения осведомленности технических специалистов и их мотивации. Эпидемиологический подход позволяет выявить факторы риска и определить соответствующие корректирующие мероприятия [34].

По данным J.D. Несq (2011г.) централизованное приготовление ЛС гарантирует химическую стабильность и микробиологическое качество готовых к употреблению инъекционных ЛС, а также способствует качеству и общему управлению по уходу за пациентом. В больницах большая часть ЛС вводится внутривенным путем, а приготовление большей части из них проводится непосредственно перед введением пациенту медицинским персоналом. Риски и ошибки, связанные с приготовлением и введением инъекционных ЛС, многочисленны (J.D. Несq, 2011г.). Поэтому стандартизация и централизация данных процессов в больничной аптеке позволяют снизить данные риски и ошибки. Кроме приготовления смеси для парентерального питания, а также противоопухолевых ЛС, централизованно можно готовить и другие ЛС, такие как антибактериальные, противорвотные, обезболивающие и др. Для этих целей необходимо соответствующее оборудование. Тем не менее, централизация процесса приготовления ЛС гарантирует химическую стабильность и микробиологическое качество готовых к применению инъекционных ЛС, а также способствует качеству и полному управлению уходом за пациентом [35].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	13 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

Поскольку противоопухолевые ЛС не обладают селективностью, они могут поражать не только опухолевые, но и здоровые клетки, кроме того, многие противоопухолевые ЛС обладают канцерогенными и мутагенными свойствами, что представляет серьезную опасность для медицинского персонала, работающего с ними. В своей статье N. Vyas, D. Yiannakis, A. Turner, G.J. Sewell (2014г.) рассматривают средства, с помощью которых можно контролировать, оценивать и сокращать воздействие цитотоксических ЛС на рабочем месте. Фармацевтические изоляторы, используемые для приготовления цитотоксических внутривенных инфузий и инъекций, создают физический барьер между фармацевтами и цитотоксическими ЛС, что приводит к уменьшению прямого воздействия. Однако внутренняя часть изоляторов и их содержимое (например, пакеты для инфузий и шприцы) легко загрязняются аэрозолями и являются вторичным источником воздействия на фармацевтов, медсестер, уборщиц. По данным авторов, устройства для передачи закрытых систем, предназначенные для предотвращения переноса загрязняющих веществ в рабочую среду во время передачи ЛС между флаконом и шприцем, успешно способствовали дальнейшему снижению, но не устранению поверхностного загрязнения. Учитывая, что число пациентов, нуждающихся в химиотерапии, по прогнозам, возрастет, рекомендуются дальнейшие усилия по снижению профессионального воздействия цитотоксических ЛС, включая усовершенствование и более широкое использование устройств для передачи закрытых систем [36].

Острые серьезные побочные эффекты, с которыми сталкиваются онкологические пациенты, а также потенциальные долгосрочные мутагенные и тератогенные эффекты химиотерапевтических ЛС как для пациентов, так и для медицинских работников, требуют тщательного планирования и эффективной организации трех основных этапов лечения: назначение по рецепту, подготовка и администрирование. Различные ошибки, которые приводят к неэффективному лечению или серьезным последствиям для здоровья пациента, были задокументированы и отнесены ко всем этапам назначения химиотерапии, включая неправильное введение лекарств или доз, ошибки во времени и скорости введения, неправильный путь введения, пропуск лекарств или отсутствие лекарств. Медицинский персонал, который готовит или вводит химиотерапевтические растворы, может подвергаться воздействию опасных веществ при вдыхании или при контакте с рабочими поверхностями, загрязненной одеждой и медицинским оборудованием. Ряд исследований связывают воздействие опасных ЛС на рабочем месте со значительными проблемами со здоровьем, такими как кожная сыпь и неблагоприятные репродуктивные последствия (включая бесплодие, самопроизвольные аборт и врожденные аномалии развития) и, возможно, лейкоз или другие новообразования. Чтобы уменьшить количество ошибок и свести к минимуму риск как для пациентов, так и для медицинских сотрудников, были разработаны стратегии, такие как разработка специализированных централизованных подразделений в больницах для приготовления цитотоксических растворов, использование шкафов биологической безопасности или изоляторов, закрытых систем для ограничения поверхностного загрязнения и профессионального облучения работников, ограничение персонала, работающего с цитотоксическими растворами, и его полное обучение. Снижение клинического риска на всех этапах подготовки и применения химиотерапии имеет большое значение и должно быть основной целью для всех больниц.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	14 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

Клиническое управление рисками может быть достигнуто путем проведения анализа рисков. Одной из наиболее распространенных моделей анализа рисков является анализ сбоев, эффектов и критичности (АСЭК), который представляет собой инструмент для систематической оценки сложного процесса и выявления объектов, чувствительных к риску. К. Bourika, А. Koutras, Н. Kalofonos и др. (2019г.) в составе мультидисциплинарной команды провели анализ сбоев, эффектов и критичности. Были оценены все возможные варианты сбоя на каждом этапе подготовки химиотерапевтических ЛС, а также связанные с ними риски по степени их серьезности, частоте возникновения и обнаружения с определением приоритета риска. Были предложены корректирующие мероприятия и оценены новые приоритеты риска для модифицированного процесса. Анализ сбоев, эффектов и критичности с построением матрицы приоритетов показал, что частичное несоответствие помещений подразделения международным стандартам, ошибки на всем протяжении назначения, маркировки, прописывания и несоответствие рабочим протоколам – были наиболее важными рисками, для которых необходимы срочные корректирующие мероприятия. Члены группы отмечали, что изменение процедуры с помощью корректирующих мероприятий привело к значительному сдерживанию риска (71,3%) при общем сокращении числа приоритетных рисков с 2102 до 604. Таким образом, авторы пришли к заключению, что метод АСЭК позволяет количественно оценить относительность риска как для пациентов, так и для медицинского персонала, связанного с приготовлением цитотоксических ЛС, что позволяет повысить безопасность процесса для обеих категорий процесса [37].

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Для определения экономической целесообразности внедрения централизованного разведения и фасовки цитостатических ЛС для лечения нейроонкологических патологий, поиск литературных данных был проведен в базе данных MEDLINE (PubMed). Также в стратегии поиска были применены следующие электронные ресурсы: Cochrane Central Register of Controlled Trials <http://www.cochrane.org>, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>, TRIPdatabase: <https://www.tripdatabase.com/>, Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, CADTH <http://www.cadth.ca/>, HTAI <http://www.htai.or> по следующим ключевым словам: химиотерапия (chemotherapy), централизованная подготовка лекарств (centralized drug preparation), клиническое исследование (clinical trial), экономия затрат (cost saving), экономическая эффективность (cost-effectiveness analysis).

В указанных базах данных был проведен поиск по ключевым словам centralized drug preparation and cost saving, который показал 20 исследований. После исключения нерелевантных и дублирующих работ, для анализа остались 6 описательных исследований, соответствующих критериям включения. Из них – 5 ретроспективных и 1 проспективное одноцентровое исследование.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№348 от 10.09.2020</i>	<i>15 из 23</i>
<i>Отчет оценки медицинской технологии</i>		

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).

Система централизованного разведения цитотоксических ЛС обеспечивает экономию ЛС, благодаря уменьшению потерь, вследствие повторного использования частично использованных флаконов. M. Favier, E. Fliche, F. Bressolle (1996г.) было проведено исследование в медицинском центре на 1900 коек с января по июнь 1995 года с целью определения степени снижения стоимости цитотоксических ЛС, благодаря централизации процесса разведения. По данным авторов, частично использованные флаконы были повторно применены с учетом стабильности и стерильности. Всего было оценено 1127 курсов, соответствующих 3743 ЛС. Средняя экономия затрат на приобретение ЛС составила 21 287 долларов США, т.е. 9,2% стоимости приобретения цитотоксических ЛС в течение 6 месяцев исследования. По заключению авторов, использование данных о стабильности ЛС при централизованной системе разведения, приводит к снижению стоимости химиотерапевтического лечения [38].

Целью работы M.J. Martínez-Tutor (2006г.) было оценить стоимость приготовления внутривенных ЛС в централизованной аптечной службе по сравнению со стоимостью их приготовления медицинскими сестрами в отделениях, предполагая, что результаты для пациентов клинически аналогичны. Был проведен анализ минимизации затрат. Данные о типах ЛС и количествах были проанализированы ретроспективно. Прямые и косвенные затраты в обоих вариантах приготовления ЛС были оценены с использованием реальных затрат больницы в 2003 году. В этом исследовании учитывались продуктивное время медсестер в больнице, а также время, описанное в литературе. Используемые материалы и их стоимость были определены количественно, наряду со стоимостью переработанных ЛС. Анализ чувствительности был проведен с учетом наиболее влиятельных переменных. Результаты исследования показали, что время, затраченное медсестрами в ЦО, аналогично или меньше, чем время, затраченное в отделениях. Затраты на 100 внутривенных ЛС в ЦО составляют пятую часть от затрат в отделении – 1,10 против 5,69-12,37 евро. Минимальное соотношение затрат между ЦО и отделением составило 1:2,94 (10 619:31 265 евро). Экономия на ЛС в ЦО составила от 36 168 до 118 110 евро. Анализ чувствительности показал, что централизация приготовления ЛС поддерживает уровень полезности (отношение общей годовой стоимости 1:3,23), соотношение минимального годового продуктивного времени у медицинской сестры 1:3,5. Таким образом, автор пришел к выводу, что приготовление ЛС в ЦО приводит к минимизации затрат по сравнению с подготовкой ЛС в отделениях, позволяя при этом медицинским сестрам больше уделять времени уходу за пациентами, повышая тем самым эффективность управления [39].

Роль отделения цитостатических препаратов в рационализации управления ЛС была определена в тематическом исследовании S. Zuziak, R. Topór-Madry, A. Pilc, T. Vochenek (2014г.). Цель работы - оценить влияние создания отделения цитостатических лекарств в аптеке онкологической больницы Польши на общие затраты на цитостатические средства. Авторами работы был изучен анализ потребления лекарств, а также определен размер потерь конкретных активных веществ, подготовленных в отделе



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	16 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

цитостатических средств на основе отчетов. При оценке затрат были использованы фактические цены 2012 г. на использование ЛС. Расчеты выполнены с помощью программного обеспечения Excel и SPSS v.21, а также методов описательной статистики. Результаты исследования показали, что функционирование централизованного метода приготовления цитостатиков в рамках специализированного отделения приводило к снижению общего потребления цитостатиков на 9,73%. Снижение потерь на этапе приготовления цитостатиков в общем потреблении ЛС составило 77,28%. Кроме того, приготовление цитостатических ЛС в специализированном отделении позволяет больнице достигать ежегодной экономии, превышающей 572 276,07 злотых. Таким образом, авторы пришли к выводу, что создание отделения централизованного приготовления ЛС в больничной аптеке позволило не только повысить качество фармакотерапии, но и значительно сэкономить средства [40].

Химиотерапия необходима для лечения большинства видов рака. Зачастую при приготовлении химиопрепаратов отмечают остатки химиопрепаратов, которые приводят к образованию токсичных отходов. Целью исследования А. Nyeda, E.S. Mariano da Costa (2015г.) был анализ сокращения отходов химиотерапии в централизованном отделении подготовки ЛС. Перекрестное наблюдательное исследование было проведено в период с 2010 по 2012 гг. Данные были получены из назначений химиотерапии, выписанных онкологами в одной из клиник Бразилии. Доза и стоимость химиотерапевтических отходов рассчитывалась для каждого приложения с учетом дозы, назначенной врачом, и имеющихся дозировок. Переменные были рассчитаны с учетом гипотетической централизованной единицы подготовки ЛС. В анализ вошли результаты 176 пациентов, 106 из которых прошли курс внутривенной химиотерапии. Было подано 1284 заявки на внутривенное введение противоопухолевых ЛС. Всего было 63 824 мг отходов химиопрепаратов, стоимость которых составила 448 397,0 бразильских реалов. Средняя стоимость химиотерапевтических отходов на 1 пациента составила 4 607 реалов. В централизованной модели было 971,8 мг отходов на сумму 13 991,64 реалов. Средняя стоимость химиотерапевтических отходов на 1 пациента составила 132 бразильских реала. Таким образом, использование централизованных отделений для приготовления ЛС является хорошей стратегией для сокращения отходов химиотерапии [41].

Централизованная подготовка противоопухолевых ЛС отвечает целям качества и безопасности. Экономический интерес был предметом нескольких исследований с разнородными методологическими подходами. I. Bennani, M.A. Chentoufi, S. Serragui (2018г.) в своей работе оценили экономический эффект централизованной подготовки химиопрепаратов в национальном институте онкологии Рабата (Марокко). В анализе, в который было включено 3000 ЛС, сравнивались затраты на противоопухолевые ЛС в централизованном отделении с теоретическими затратами в медицинских отделениях, смоделированных с использованием двух подходов. При консервативном подходе влияние централизации оценено в 80%. Централизованная система позволила получить 80% потенциальной прибыли, остальные 20% считаются убыточными, что связано с получением дорогостоящих молекул. Авторы пришли к выводу, что централизация позволяет лучше распределить функции в пределах больницы и обеспечивает источник самофинансирования для улучшения качества [42].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№348 от 10.09.2020	17 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

С.А. Adade, М. Venabbes, М.Ж. Belahcen и др. (2020г.) в двухмесячном одноцентровом проспективном исследовании, проведенном в национальном институте онкологии, оценили экономию средств и количество отходов при приготовлении противоопухолевых ЛС в централизованном отделении подготовки химиопрепаратов. Кроме того, авторы оценили влияние централизации деятельности, связанной с приготовлением химиопрепаратов. Экономия средств и количество отходов ЛС были рассчитаны с использованием стандартизированной таблицы сбора данных (предписанная доза, количество использованного ЛС, количество ЛС, оставшееся после использования, количество сэкономленного ЛС и потери ЛС). Влияние централизации рассчитывалось с использованием количества ЛС, потерянного в ЦО для подготовки химиотерапии и теоретического количества ЛС, потерянного без централизованной подготовки. За период исследования общее сэкономленное количество ЛС составило 249 959,5 мг (7,2% от использованных ЛС), что составило 96 657 долларов США. Потери ЛС составили 89 290,5 мг или 42 275,5 долларов. Отходы на одно ЛС составили в среднем 6,4 мг (1,6-16,1). В тоже время потенциальная экономия за 1 год достигла 580 000 долларов или 13,9% бюджета цитостатических ЛС на 2018 год, потенциальные затраты на отходы ЛС достигли 6,1%. Влияние централизации на сокращение отходов оценивается в среднем в 79,5±13,7%. Авторы пришли к заключению, что централизация процесса приготовления химиотерапевтических ЛС может привести к значительной экономии [43].

5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)

Современные условия медицинских организаций, использующих цитостатические ЛС, не позволяют полностью избежать наличия цитотоксических ЛС в производственной среде. В этой связи, особую значимость приобретает техническое оснащение медицинских организаций, использующих цитостатические ЛС, биологически безопасными кабинетами, закрытыми системами транспортировки химиопрепаратов внутри больничной сети и прочими техническими средствами, ограничивающими контакт персонала с ними. Административный контроль должен включать проведение обязательного инструктажа работников для информирования их об опасности химиопрепаратов и формирования у сотрудников необходимости профессионального поведения с использованием средств индивидуальной защиты, строгом соблюдении правил техники безопасности, исключая небрежность при работе с данными ЛС. Для безопасности труда медицинского персонала, работающего с ЛС, токсичными для организма, необходима разработка стандарта или руководства. Кроме того, ключевым моментом является мониторинг состояния здоровья и рисков для медицинского персонала.

Для организации централизованного отделения по данным «Заявителя» необходимы средства в размере 20 миллионов тенге на приобретение необходимого оборудования, медицинских изделий, дезинфицирующих средств и др.:

- ламинарный шкаф с отсекающим потоком воздуха, системой ультрафиолетового облучения внутренней камеры и защитным экраном для персонала;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

18 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

- медицинские шкафы с растворами для приготовления цитостатиков;
- прибор для герметичного упаковывания шприцев и флаконов с готовыми растворами цитостатиков;
- прибор для герметичного упаковывания использованных флаконов, шприцев и других отходов;
- средства индивидуальной защиты (халаты, маски, перчатки и др.);
- емкости с дезинфицирующими растворами для обработки флаконов;
- раковина;
- дозирующие устройства с жидким мылом и антисептиком для гигиенической обработки рук.

«Заявитель» приводит результаты экономического анализа по заявленной технологии, согласно которым в АО «Национальный научный центр материнства и детства» (!) открытие отдела госпитальной фармации позволило сократить расходы на химиотерапию за 1 полугодие 2015 года на 43% (с 95 до 54 миллионов тенге), в сравнении с аналогичным периодом 2014 года. По данным «Заявителя» централизованное приготовление приводит к снижению стоимости проведения полихимиотерапии, однако результаты собственных исследований не предоставляет.

Процесс организации кабинетов централизованного разведения цитостатических ЛС нормативно регламентирован Приказом Министра здравоохранения РК от 29 декабря 2018 года № ҚР ДСМ-47 «О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2013 года № 452 «Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», в котором подробно описаны требования, необходимые для обеспечения безопасности медицинского персонала от токсического воздействия цитостатиков и рационального использования ЛС.

6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

Цитотоксические средства представляют собой ЛС, которые используются медицинскими работниками для лечения онкологических заболеваний и могут оказывать отрицательное воздействие не только на состояние пациентов, но и на здоровье персонала. Больничная среда содержит широкий спектр соединений, обладающих большим диапазоном неблагоприятного воздействия на человека – от острых токсических эффектов до нарушения репродуктивной функции и повышения онкологического риска. Персонал медицинских организаций, использующих химиотерапевтические средства – категория лиц, вероятность производственного воздействия на которых токсических ЛС наиболее высока на всех этапах непосредственного контакта – от хранения, доставки, разведения и фасовки до отпуска в отделения.

Исследования по химиотерапевтическим средствам в большей степени сконцентрированы на их влиянии на пациента, данные о воздействии цитостатических ЛС на медицинский персонал, как показал проведенный поиск, ограничены. Тем не менее, приведенные в данном отчете работы, свидетельствуют о возможных генетических нарушениях у медицинского персонала, контактирующего с цитостатиками, которые



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

19 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

могут повлечь развитие различных заболеваний. Полученные результаты исследований диктуют необходимость снижения неблагоприятного воздействия цитотоксических веществ на медицинский персонал. Поэтому ряд международных профессиональных организаций, в первую очередь, разрабатывают и внедряют стандарты, руководства или рекомендации, регламентирующие работу с химиотерапевтическими средствами. Наряду с этим для повышения безопасности персонала в медицинских организациях, использующих цитотоксические средства, создаются отделения/кабинеты централизованного приготовления ЛС для химиотерапии, к которым предъявляются определенные требования. Помещения оснащаются специальным оборудованием, а сотрудники необходимыми средствами индивидуальной защиты. Данные мероприятия позволяют минимизировать негативное воздействие химиопрепаратов на медицинский персонал. Помимо обеспечения безопасности сотрудников, внедрение централизованной подготовки ЛС позволяет, благодаря тройному контролю, снизить количество медикаментозных ошибок, что положительно сказывается на лечении онкологических пациентов.

Наряду с обеспечением безопасности медицинского персонала, централизация подготовки ЛС, приводит к экономии финансовых средств, необходимых для проведения химиотерапии, о чем свидетельствует приведенные исследования по изучению экономической составляющей данной технологии.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Преимущества:

- обеспечение безопасности - снижен риск токсического воздействия как для пациентов, так и для медицинского персонала;
- создание асептических условий для разведения и подготовки ЛС;
- снижение количества медикаментозных ошибок – специально обученный медицинский персонал централизованно проверяет все назначения врачей на соответствие дозовому режиму, пути введения, кратности введения, взаимодействия лекарств между собой, вероятности терапевтического дублирования;
- рациональное использование ЛС – расчёт расхода ЛС с учетом полной потребности клиники на текущий день; использование остатков ЛС с учетом их стабильности;
- централизация отходов класса;
- решение проблемы, связанной с хранением ЛС в отделениях (необходимость соблюдения температурного режима, ограничение доступа к ЛС, контроль над сроками и условиями хранения);
- экономия финансовых средств на химиотерапию для медицинской организации.

Недостатки:

- организация централизованного приготовления ЛС требует значительных финансовых затрат и решения организационных вопросов (выделение помещения, соответствующего всем требованиям; обучение персонала; техническое сопровождение; постоянный мониторинг здоровья медицинского персонала с организацией медицинских осмотров, санаторно-курортного лечения и т.д.).

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№348 от 10.09.2020	20 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

Выводы:

Централизация процесса приготовления цитотоксических ЛС решает сразу несколько задач:

- наиболее приемлемый способ защиты медицинского персонала от негативного влияния химиотерапевтических средств;
- благодаря проведению тройного контроля, позволяет снизить количество медикаментозных ошибок;
- использование персонифицированной подготовки ЛС в одном месте, уменьшает количество неиспользованных ЛС, а учитывая высокую стоимость химиопрепаратов, снижает затраты на химиотерапию.

Таким образом, внедрение централизованной подготовки цитотоксических ЛС эффективно предотвращает отрицательное воздействие цитостатических ЛС на организм медицинского персонала, работающего с ними, является целесообразным с медицинской и социальной точки зрения, а также демонстрирует возможность экономии средств, несмотря на финансовые затраты, необходимые для открытия централизованного отделения.

8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)



Рисунок - Схема осуществления деятельности кабинета

1. Bos. RP. et al. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatics drugs, influence of smoking. Int. Arch. Occup. Environ. Health 50 (1982):359-369.
2. International Agency for Research on Cancer. Improving Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 26, Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents [monografia en Internet]. Lyon: IARC Press; 1981 [citado 09-04-2015]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono26.pdf>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

21 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

3. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E and Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm practice*. 2005; 11:69-78.
4. Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L and Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24:98-103.
5. Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm*. 1986; 21: 930-932.
6. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *Journal of Occupational Medicine*. 1988;30(12):984-987.
7. Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicology Letters*. 2002;134(1-3):57-64.
8. Fransman W., Roeleveld N., Peelen S., de Kort, W. Kromhout, H. & Heederik D. 2007. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes *Epidemiology*. 18(1):112-119.
9. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. 2009;24(2):143-148.
10. Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. *Safety and Health at Work*. 2014;5(4):169-174.
11. Lu Y, Cederbaum AI. Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1. *Toxicological Sciences*. 2006;89(2):515-523.
12. Lu Y, Kawashima A, Horii I, Zhong L. Cisplatin-induced cytotoxicity in BSO-exposed renal proximal tubular epithelial cells: sex, age, and species. *Renal Failure*. 2005;27(5):629-633.
13. Connor, T.H., Anderson, R.W., Sessink, P.J.M., Broadfield, L., & Power, L.A. (1999). Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 56, 1427-1432.
14. <https://www.kazpravda.kz/news/obshchestvo/tochnost-ekonomichnost-bezopasnost>
15. Ferlay J, Soerjomataram I and Ervik M *et al* (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 Lyon France: international agency for research on cancer Accessed on 14/06/2015 Available at: <http://globocan.iarc.fr>
16. Falck K, Gröhn P and Sorsa M *et al* (1979) Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs *Lancet* 1(8128) 1250-1251 DOI: [10.1016/S0140-6736\(79\)91939-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)91939-1)
17. Safe handling of cytotoxic drugs and related wastes: guidelines for South Australian health services 2012, Public health and clinical systems, February 2012 Accessed on 14/06/2015 Available at: www.sahealth.sa.gov.au/HazardousDrugs
18. Occupational safety and health administration OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs *Am J Hosp Pharm* (1986) 43 1193-1204.
19. NIOSH (2014) NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014 By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH U.S. department of health and human services, Centres for disease control and prevention, National institute for occupational safety and health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2014-138



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

22 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

- (Supersedes 2012-150) Accessed on 14/06/2015 Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
20. Global burden of disease cancer collabration, Fitzmaurice C and Dicker D *et al* (2015) The Global burden of cancer 2013 JAMA Oncol 1 505–27 DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.0735](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735)
21. Safe handling of cytotoxic drugs and related wastes: guidelines for South Australian health services 2012, Public health and clinical systems, February 2012 Accessed on 14/06/2015 Available at: www.sahealth.sa.gov.au/HazardousDrugs
22. Occupational safety and health administration (1986) OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs Am J Hosp Pharm 43 1193–1204.
23. Power LA and Stolar MH (1983) Handling mutagenic drugs Lancet 323(8376) 569–570 DOI: [10.1016/S0140-6736\(84\)90973-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90973-5)
24. Power LA, Anderson RW and Cortopassi R *et al* (1990) Update on safe handling of hazardous drugs: the advice of experts Am J Hosp Pharm 47(5) 1050–1060 PMID: [2186622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186622/)
25. American society of hospital pharmacists (1990) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs Am J Hosp Pharm 47 1033–1049 PMID: [2186621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186621/)
26. Polovich M (2004) “Safe handling of hazardous drugs” Online J Issues Nurs 9(3) Manuscript 5 Accessed on 14/06/2015 Available at: www.nursingworld.org/MainMenuCategories/ANAMarketplace/ANAPeriodicals/OJIN/TableofContents/Volume92004/No3Sept04/HazardousDrugs.aspx
26. Ordem dos farmacêuticos-conselho do colégio de especialidade de farmácia hospitalar (2013) Manual de preparação de citotóxicos Available at: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/ManualPreparacaoCitotoxicos/files/assets/basic-html/page1.html>
27. Health and safety executive, Safe handling of cytotoxic drugs in the workplace Available at: <http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.html>
28. CETA (2005) Applications guide for the use of compounding isolators in compounding sterile preparations in healthcare facilities CAG-001-2005 Accessed on 14/06/2015 Available at: http://www.escoglobal.com/resources/pdf/Applications_Guide_Barrier_Isolator_110805.pdf
29. IRSST (2007) Prevention guide safe handling of hazardous drugs Accessed on 14/06/2015 Available at: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/cg-002.pdf>
30. Mucci N, Ianni A, Ursini CL, Orsini M, Arzani D, Romano-Spica V. Cytostatic drugs and health risks for exposed personnel: search for new biomarkers. Anticancer Research. 2000;20(5):2995–3000.
31. Seger AC, Churchill WW and Keohane CA *et al* (2012) Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs J Oncol Pract 8(6) 344–349 1 p following 349 DOI: [10.1200/JOP.2012.000600](https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000600)
32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6881156/>
33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8442462/>
34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15634638/>
35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296215/>
36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975555/>
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558536/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№348 от 10.09.2020

23 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

38. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/107815529600200308>
39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298192/>
40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154199/>
41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466220/>
42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395016/>
43. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1078155220901336?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

Внешний эксперт, главный менеджер
службы лекарственного обеспечения
Корпоративного фонда «University Medical Center»
к.м.н.

Г.Гурцкая

Главный специалист
Отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Ж.Салпынов

Начальник отдела ОТЗ ЦЭ и ОТЗ

З. Жолдасов

Руководитель ЦЭиОТЗ

А. Табаров