

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

### АНАЛИЗ НА ЦЕНТРАЛИЗИРАНОТО ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В 9 ЕВРОПЕЙСКИ ДЪРЖАВИ

*Велина Григорова<sup>1,2</sup>, Евгени Григоров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Аджибадем Сити клиник УМБАЛ, София

### ANALYSIS OF THE CENTRALIZED PREPARATION OF MEDICINES FOR SYSTEMIC TREATMENT OF MALIGNANT DISEASES IN NINE EUROPEAN COUNTRIES

*Velina Grigorova<sup>1,2</sup>, Evgeni Grigorov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Acibadem City Clinic, Sofia

#### **РЕЗЮМЕ**

**Въведение:** Още през 80-те години на XX век множество анализи показват, че централизираното разтваряне на цитостатици дава възможност за съкращаване на времето за тяхното приготвяне, намаляване на експозицията на персонала на токсичното им действие, минимизиране на неизбежните остатъци при приготвянето им (подлежащи на бракуване), поради което тази стратегия постепенно започва да се внедрява в различни европейски страни.

**Цел:** Сравнение на изискванията и дейностите по централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в няколко избрани европейски държави и България.

**Методология:** Проучването е проведено чрез онлайн комуникация с болнични фармацевти, пряко свързани с централизирано приготвяне на цитостатици в техните страни. Периодът на реализиране на дълбочинните интервюта с целевите респонденти е юни – август 2022 г.

**Резултати:** В участвалите 9 страни пациентите със злокачествени заболявания се лекуват само в болници, в които централизираното разтваряне на цитостатици се извършва основно в болничните аптеки. Макар и рядко, все още се среща практика на приготвяне в отделенията, като това се наблюдава главно в държави, започнали въвеждането му през последните години (България, Хърватия, Румъния, Литва). Характерно за Ирландия и Швеция е, че част от лечението може да се провежда и на места извън болниците (напр. в лечебни заведения за извънболнична помощ или в дома на пациента). Приготвянето на разтворите за системно лечение на злокачествените заболявания в Ирландия може да се извършва както от болничните аптеки, така и от външни изпълнители по поръчка на лечебните заведения, докато в Швеция се извършва в т.нар. централизирани болнични аптеки, където се приготвят разтвори за няколко болници. В Ирландия и Нидерландия само фармацевтични техники разтварят цитостатиците, както и в Литва, когато това се прави в аптеката. Предимно фармацевтични техники са тези, които извършват тази дейност в Португалия и Естония, докато в другите държави от проучването приготвянето се извършва и от магистър-фармацевти, и от техници/помощник-фармацевти, като в Швеция са магистър-фармацевти и бакалаври по фармация.

Преобладаващо е използването на ламинарни боксове или изолатори, като обикновено изборът за това е на лечебното заведение. Стандартите, касаещи централизираното приготвяне на цитостатици, най-често са национални, препоръчителни, като в България, Естония, Литва са основани на QUАPOS. Задължителни стандарти има в Нидерландия, България и Швеция.

**Ключови думи:** цитостатици, централизирано разтваряне, системно лечение, злокачествени заболявания, болнични аптеки

**ABSTRACT**

**Introduction:** Back in the 1980s many analyses indicated that the centralized preparation of cytotoxics gave the opportunity to shorten the time for their preparation, to decrease the staff exposure to their toxic impact, to minimize the unavoidable residues (to be destroyed) after their preparation; therefore, this strategy has been getting implemented in different European countries.

**Purpose:** The aim of this article is to make a comparison between the requirements and activities on central preparation of drugs for systemic treatment of malignant disease in a couple of chosen European countries and Bulgaria.

**Methodology:** The research has been carried out via online communication with hospital pharmacists directly involved in the centralized preparation of cytotoxics in their countries. The period of making the detailed interviews with the target respondents was June–August 2022.

**Results:** In the 9 countries that participated in the research, patients with malignant diseases are treated only in hospitals where the centralized solution of cytotoxics are performed predominantly at hospital pharmacies. Rarely though, one can still encounter the practice of preparation of those drugs in the departments as this process has been practiced mainly in countries that have started with the centralized preparation in recent years (Bulgaria, Croatia, Romania, Lithuania).

Typically for Ireland and Sweden, the treatment can be performed in places out of the hospital, too, (e.g., at medical institutions for outpatient services or at patient's home). The solution of the drugs for systemic treatment of malignant diseases in Ireland can be achieved both at hospital pharmacies and by independent contractors upon the hospital's order; whereas in Sweden, it is done in the so-called centralized hospital pharmacies where solutions for a couple of hospitals are prepared. In Ireland and the Netherlands, only pharmacy technicians dissolve cytotoxics; it refers to Lithuania, too, as all that is performed at the pharmacy. Mostly pharmacy technicians deal with this activity in Portugal and Estonia, while in the other countries involved in the research, the preparation is done by Masters of pharmacy and by technicians/assistant pharmacists; in Sweden there are Masters of Pharmacy and Bachelors of Pharmacy.

Predominantly, safety cabinets or isolators are used and usually their choice depends on the hospital. Standards related to the centralized preparation of cytotoxics are usually at national level, they are of advisable nature as it is in Bulgaria, Estonia, Lithuania, and are based on QUAPOS.

The Netherlands, Bulgaria, and Sweden have mandatory standards.

**Keywords:** cytotoxics, centralized preparation/solution, systemic treatment, malignant disease, hospital pharmacies

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Още през 80-те години на XX век множество проведени анализи показват, че централизираното разтваряне на цитостатици дава възможност за съкращаване на времето за тяхното приготвяне, намаляване на експозицията на персонала на действието им поради ограничението на броя на хората, заети с приготвянето им във вид за директно приложение (1,2). Чрез него се минимизират неизбежните остатъци при разтварянето им (подлежащи на бракуване) (3,4). Поради тези причини тази стратегия постепенно започва да се внедрява в различни страни (5,6). Централизирано разтваряне представлява асептично разтваряне на парентерални лекарствени продукти (прахообразни и концентрирани разтвори) във вид за директно приложение на пациента на едно място – най-често болничната аптека, независимо от броя на звената, които ги прилагат. По този начин (централизирано) могат да се приготвят антинеопластични лекарства, антибиотици, парентерални храни, лекарствени продукти за клинични

изпитвания и др. (7) Все повече расте и броят на лекарствата, които са налични на болничния пазар в България (8). Едно популярно научно проучване показва, че средното време за приготвяне на един разтвор може да намалее повече от 4 пъти при централизирано разтваряне в болничната аптека в сравнение с приготвяне от медицински сестри в отделенията (9).

При децентрализираното приготвяне на антинеопластични лекарства всяка клиника/отделение сама разтваря необходимите разтвори (10) – това води до повече лекарствени остатъци от процеса, повече контактни на цитостатици служители, повече замърсени повърхности и липса на защита на персонала поради невъзможност за осигуряване на необходимото оборудване на всички места.

Преди влизането в сила на промяната в нормативната уредба, централизирано приготвяне на цитостатици в България има само в аптеките на три лечебни заведения – една частна болница и две държавни, като в държавните тази специфична дейност е започнала през същата година (2015г.) (11).

В България централизирано разтваряне стартира при лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания. Това регулаторно се случва през месец октомври 2015 година с приетите промени в Наредба № 28/9.12.2008 г. на Министерството на здравеопазването на Република България. Създаден е нов член:

**Чл. 37а. (Нов – ДВ, бр. 81 от 2015 г. (\*)) (1) Лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания се приготвят в аптеката на съответното лечебно заведение във вид за директно приложение на пациента.**

**(2) При приготвяне на лекарствените продукти се спазват изискванията на Закона за здравословни и безопасни условия на труд.**

Системното лечение на злокачествените заболявания през последните 20 години има все по-голямо значение благодарение на откриването и разработването на множество нови лекарствени молекули, включително и за таргетна и имунотерапия. Като иновативни технологии те са с висока цена и приложението им изисква голям финансов ресурс. Централизираното приготвяне на инжекционните разтвори съобразно утвърдени стандарти е гаранция за максималното оползотворяване на обществените средства и за защита на персонала (12,13).

## МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването е проведено чрез онлайн комуникация с болнични фармацевти, пряко свързани с централизирано приготвяне на цитостатици в страни, където практикуват. Периодът на реализиране на дълбочинните интервюта с целевите респонденти е юни–август 2022 г.

В проучването участват болнични фармацевти от 9 европейски държави (България, Естония, Ирландия, Литва, Нидерландия, Португалия, Румъния, Хърватия и Швеция). Общият брой на страните, от които бяха поканени участници, беше 12. На всички респонденти бе изпратен специално създаден за целите на проучването въпросник, като допълнително с тях бе осъществена онлайн комуникация и провеждане на дълбочинно интервю. Бяха подбрани участници, които да са представителни за всяка отделна държава, като основен критерий беше да са активни личности в ЕАНР (European Association of Hospital Pharmacy) или ЕСОР (European Society of Oncology Pharmacy).

Въпросите в анкетната карта засягат следните специфични данни, които бяха обект на нашето проучване:

1. Общ брой на лечебните заведения за болнична помощ в съответната страна
2. Брой болнични лечебни заведения, които работят с онкологични (ОП) и онкохематологични (ОХП) пациенти.
3. Специфики на местата, където се провежда онкологично лечение
4. Работното място, където се разтварят цитостатиците и от какъв персонал се извършва тази дейност
5. Има ли задължителни стандарти, касаещи разтварянето на антинеопластичните лекарства?
6. Изисква ли се допълнителна квалификация на персонала, който приготвя цитостатиците?
7. Какво е оборудването на сектора (мястото) за разтваряне на цитостатици.

## РЕЗУЛТАТИ

От предварително подбрани 12 държави, от които да бъдат интервюирани болнични фармацевти, съгласие за участие дадоха респонденти от 9 страни. Отговорите на всички включили се в проучването бяха валидирани и обработени статистически.

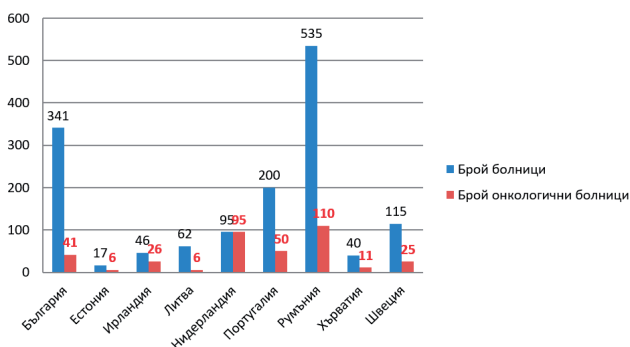
За нуждите на изследването бяха взети статистически данни за населението през 2022 г. на проучваните държави, като с цел минимизиране на евентуалните отклонения и информацията да бъде сравнима, тя е взета от един източник – интернет сайта World Population Review. Той може да бъде публично достъпен на адрес: <https://worldpopulationreview.com>.

Както се вижда от таблица 1, броят на болничните лечебни заведения за държавите, които са включени в проучването, невинаги корелира с населението на дадената страна. В България, която има по-малко население от Португалия и Нидерландия, има значително повече болници, както и най-висок коефициент на осигуреност с болници на 100 000 жители от изследваните държави. В Ирландия, която има приблизително 27% по-малко жители от нашата страна, болниците са около 86% по-малко в сравнение с тези в България. Въпреки че е с най-малък брой лечебни заведения на 100 000 жители, Нидерландия има най-ниска смъртност в резултат на лечими причини от изследваните държави (14). Причината за големия брой болници у нас е, че здравеопазването в България е прекомерно концентрирано около болничната помощ и състояния, които могат да се лекуват в доболничната помощ, у нас се контролират чрез хоспитализации (15). Пациентите със злокачествени заболявания (онкологични и онкохематологични) в България се лекуват само в

Табл. 1. Сравнение на броя на жителите и броя на болниците в изследваните държави

| Държава     | Население 2022 г.* | Брой болници | Коефициент на осигуреност на 100 000 жители с болници |
|-------------|--------------------|--------------|---|
| Румъния     | 19 350 000         | 535          | 2,76  |
| Нидерландия | 17 564 000         | 95           | 0,54  |
| Швеция      | 10 551 000         | 115          | 1,08  |
| Португалия  | 10 270 000         | 200          | 1,94  |
| България    | 6 847 000          | 341          | 4,98  |
| Ирландия    | 5 018 000          | 46           | 0,91  |
| Хърватия    | 4 060 000          | 40           | 0,98  |
| Литва       | 2 749 000          | 62           | 2,25  |
| Естония     | 1 322 000          | 17           | 1,28  |

\*По данни от сайта <https://worldpopulationreview.com>



Фиг. 1. Сравнение на общия брой болници с броя на болниците за лечение на онкологични (ОП) и онкохематологични пациенти (ОХП) в изследваните държави.

болнични заведения, които могат да бъдат многопрофилни или специализирани.

От участвалите в проучването държави само в Нидерландия всяка болница лекува и пациенти със злокачествени заболявания. В другите страни това се извършва в определени лечебни заведения. Пособени са случаите в Ирландия и Швеция. В Ирландия определени, по-леки терапии могат да се провеждат извън болниците – при личния лекар или в дома на пациента с цел осигуряване на по-добър достъп. В Швеция има 25 централни болници, в които се определя и контролира лечението на злокачествените заболявания, а в болничните им аптеки се приготвят разтворите на цитостатици в тези заведения, както и за намиращи се в региона множество

по-малки лечебни заведения, в които се провежда също терапия на ОП и ОХП. В България лечението на болни със злокачествени заболявания може да се провежда само в болници, многопрофилни или специализирани, като за всяка болница трябва необходимите й разтвори да се приготвят в болничната аптека на съответното лечебно заведение (11).

От изследваните държави България, Румъния и Литва са страните с най-много лечебни заведения на 100 000 жители и едновременно с това са и с най-ниски проценти на болници, които лекуват онкологични и онкохематологични пациенти. Ако разгледаме обаче коефициента на осигуреност с такива болници на 100 000 жители, то България и Румъния са с най-високи коефициенти – съответно 0,59 и 0,56, които са по-високи дори от Нидерландия, където всички болници лекуват и пациенти със злокачествени заболявания. Това показва, че по-малкият процент на онкологични лечебни заведения невинаги означава по-ниска осигуреност на населението с този тип медицински грижи. Това важи само при Литва, а България е с най-добра осигуреност от страните, участващи в проучването, въпреки че само 12% от всички болници лекуват неопластични заболявания.

Според текстовете на Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти разтворите за системно лечение на злокачествени заболявания във вид за директно

Табл. 2. Процентно сравнение на болниците за лечение на ОП и ОХП с общия брой болници

| Държава     | Брой болници | % болници за лечение на ОХП и ОП спрямо общия брой болници |
|-------------|--------------|--|
| Нидерландия | 95           | 100%   |
| Ирландия    | 46           | 52%  |
| Естония     | 17           | 35%  |
| Хърватия    | 40           | 27%  |
| Португалия  | 200          | 25%  |
| Швеция      | 115          | 21,70%   |
| Румъния     | 535          | 21,00%   |
| България    | 341          | 12%  |
| Литва       | 62           | 10%  |

Забележка: Лечението на ОП и ОХП може да се извършва в многопрофилни или специализирани ЛЗ

Табл. 3. Коефициент на осигуреност с болници за лечение на ОП и ОХП на 100 000 жители за отделните държави, включени в проучването

| България | Естония | Ирландия | Литва | Нидерландия | Португалия | Румъния | Хърватия | Швеция* |
|----------|---------|----------|-------|-------------|------------|---------|----------|---------|
| 0,59     | 0,45    | 0,51     | 0,22  | 0,54        | 0,48       | 0,56    | 0,27     | 0,23    |

\*Взети са предвид само централните онкологични болници

приложение на пациента се приготвят задължително в болничните аптеки. След приемането на промяната през октомври 2015 на лечебните заведения се дават шест месеца гратисен период, в който да предприемат необходимите действия, за да бъдат в съответствие със законовата уредба. Въпреки това, дори през 2022 г., в България все още има лечебни заведения, в които това се прави в отделенията, от медицински сестри, в нарушение на законодателството. Румъния, Литва и Хърватия са другите държави от нашето проучване, в които още няма 100% централизирано приготвяне на цитостатици. От проведените интервюта изследователският екип установи, че в Ирландия част от лечебните заведения приготвят сами разтворите за лечение на злокачествени заболявания, а друга част ги поръчват на друг изпълнител, а в Швеция една болнична аптека приготвя цитостатици за няколко лечебни заведения.

След обработката на резултатите от въпросниците може да се направи изводът, че разтварянето на цитостатиците се извършва само от фармацевтични техники в три страни: Ирландия, Нидерландия и Литва (когато това се прави в аптеката). В други две

респондентите споделят, че тази дейност се прави „основно“ от фарм. техници (в Естония и Португалия). Данните, които бяха събрани, показват, че помощник-фармацевти/бакалавър-фармацевти/техници и магистър-фармацевти разтварят цитостатици в България, Румъния, Хърватия и Швеция. Единствено в Нидерландия и Швеция се изисква служителите, които разтварят противотуморните лекарства, да имат допълнителна квалификация за асептично приготвяне на разтвори и работа с опасни вещества, като имат и периодични валидации на уменията. В другите изследвани страни такава не се изискват, но всички минават някакъв вид обучение на работното място.

От отговорите в проучванията може да се обобщава, че навсякъде се използват съоръжения и апаратура, отговарящи на специални изисквания за разтваряне на противотуморни лекарства, за да се осигури защита на персонала от опасни за здравето агенти, лекарствения продукт от замърсяване и околната среда от отделяне в нея на токсични вещества. Най-широко разпространени са цитостатичните ламинарни боксове и изолаторите, при които

разтварянето се извършва мануално. В Ирландия използват предимно изолатори, в Румъния, Нидерландия и Литва – ламинарни боксове, а в другите страни и двата вида съоръжения. В Нидерландия и Швеция се използват и автоматизирани системи за приготвяне (роботи). Изборът какво оборудване ще бъде закупено е на управлението на болницата. Стандартите, касаещи централизираното приготвяне на цитостатици, обикновено са национални, препоръчителни, някои са базирани на QUAPOS (Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service – ESOP) – в България, Естония и Литва. Само в България, Швеция и Нидерландия от изброените държави изискванията са нормативно регулирани и задължителни. В Португалия и Естония има разработен стандарт, който се спазва, но не е нормативно регулиран.

В Правилата за добра фармацевтична практика, одобрени от министъра на здравеопазването на Република България през 2020 г., са регулирани устройството и организацията на работа в помещението за разтваряне на цитостатици (16), но не и процедурите на приготвяне. Те трябва да бъдат изработени от отговорния магистър-фармацевт. Това предполага значителни вариации в работата на всяка болница и на всеки фармацевт, работещ в сектора за приготвяне на разтвори, поради липса на стандарти.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направеното проучване показва, че в изследваните 9 държави има централизирано приготвяне на противотуморни лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания, които се прилагат интравенозно, макар че в някои от тях (включително България) то все още не се прилага във всички болници. Нашата страна е една от малкото, в която има нормативно регулирани стандарти, касаещи устройството и организацията на работа в сектора за приготвяне на цитостатици, но няма национални стандарти за обучението, което трябва да преминават работещите фармацевти там (както е в Нидерландия и Швеция), което да гарантира еднакъв начин на работа във всички болнични аптеки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson M., D. Brassington, J. Bolger. Development and operation of a pharmacy-based intravenous cytotoxic reconstitution service. *BMJ*. 1983;286(6358):32–36. DOI: 10.1136/bmj.286.6358.32
2. Friedman T.S., M. Triboletti, R.M. Sandusky, S. Katz. Antineoplastic admixture service in a tertiary-care hospital. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41(10):2037–44. PMID: 6496492

3. Wernli M., F. Bögli, S. Mühlebach, D. Conen. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(44):1962–5. PMID: 7973528
4. Legat C., S. Limat, J. Coutet, F. D'Atoma, M. Jacquet, M.-C. Woronoff-Lemsi. Economic impact of centralized preparation of cytotoxic drugs. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2003;22(4):181–185.
5. Eddlemon J.K., J.N. Hayman, B.D. Breland. Establishment and operation of an oncology satellite pharmacy. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41(10):2045–8.
6. Larrourou P., J. Huchet, M.-C. Taugourdeau. Centralized preparation of hazardous drugs. *Pharmaceutisch Weekblad*. 1992;14(3):88–92. DOI: 10.1007/BF01962692
7. Lustig A. A centralized intravenous additive system in an Israeli government hospital. *Isr J Med Sci*. 1993;29(2-3):89–93. PMID: 8468177
8. Веков Т., В. Белчева, Ж. Колев. Анализ на пазара на реимбурсирани лекарствени продукти за извънболнично лечение в България през 2019 г. *Обща медицина*. 2020;22(5):22–32.
9. Plumridge R.J., M. Maher. Justification of a pharmacy intravenous admixture service in an Australian hospital. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50(3):463–6. PMID: 8442462
10. Димитрова З., И. Гетов, Е. Христов, С. Георгиев, К. Андреевска, В. Маджаров, С. Огнянов, Х. Бургазчиев, Ц. Делийски, К. Цолова. Болнична фармация и поява и развитие на клиничната фармация в САЩ. *Социална медицина*. 2017;25(2/3):10–13. DOI: 10.14748/sm.v0i2-3.4118
11. Григорова В., Ц. Стефанова, Е. Григоров. Въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в България. *Годишник по Болнична фармация*. 2019;5(1):19–23. DOI: 10.14748/ahp.v5i1.6140
12. Zuziak S., R. Topor-Madry, A. Pilc, T. Bochenek. The role of the cytostatic drugs unit in rationalization of hospital drugs management—the case study and the analysis of drug utilization. *Pol Merkur Lekarski*. 2014;37(217):43–8. PMID: 25154199
13. Hyeda A., E.S. Mariano da Costa. A preliminary analysis of the reduction of chemotherapy waste in the treatment of cancer with centralization of drug preparation. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(4):368–74. doi: 10.1590/1806-9282.61.04.368.
14. State of Health in the EU, THE NEDERLANDS – Country Health Profile 2021
15. State of Health in the EU, BULGARIA – Country Health Profile 2021
16. МЗ, Правила за добра фармацевтична практика, 2020г., София, БФС.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
 Маг.-фарм. Велина Григорова  
 Факултет „Фармация“, МУ-Варна  
 бул. „Цар Освободител“ 84  
 Варна 9000  
 e-mail: veligrig@abv.bg

ORCID: 0000-0002-6193-0178