

## Протипухлинна хіміотерапія: можливі ризики, помилки при проведенні й шляхи їх профілактики

For cite: Praktična onkologija. 2019;2(1):26-29. doi: 10.22141/oncology.2.1.2019.165450

**Резюме.** Хіміотерапія є важливим і невід’ємним методом лікування в онкології, помилки при призначенні й проведенні якої є серйозною проблемою. У статті розглянуто основні організаційні, технічні й адміністративні фактори, від яких залежить частота й характер цих помилок. Окреслені можливі шляхи профілактики порушень стандартів і правил проведення протипухлинного медикаментозного лікування.

**Ключові слова:** протипухлинна хіміотерапія; медичні помилки; профілактика медичних помилок

### Вступ

Перше застосування хіміопрепаратів для лікування злоякісних новоутворень датується серединою ХХ сторіччя. Загальною тенденцією розвитку технологій протипухлинної медикаментозної терапії є їх постійне вдосконалення. Потенційна небезпека від хімотерапевтичних препаратів як для пацієнтів, так і для медичного персоналу є логічним продовженням механізму дії цих препаратів.

Пильна увага професіоналів і громадськості була привернута до проблеми безпечності фармакотерапії, зокрема протипухлинної, після випадку з Бетсі Леман (Betsy Lehman). Бетсі, 39-річна журналістка газети Boston Globe, яка писала про медицину, померла 3 грудня 1994 р. у бостонському Dana-Farber Cancer Institute. Вона брала участь у клінічному дослідженні 1-ї фази, що передбачало введення циклофосфаміду в дозі 1000 мг/м<sup>2</sup>/добу протягом 4 діб. Унаслідок помилкового прочитання протоколу двом пацієнткам було введено чотирикратну дозу препарату. Гострі токсичні явища вдалось купірувати, але в день виписки Бетсі настала смерть. Випадок став поштовхом для вивчення помилок у протипухлинній терапії.

Онкологи схильні до помилок не менше і не більше, ніж лікарі інших спеціальностей. Проте з огляду на низький терапевтичний індекс (співвідношення кількості лікарського засобу, що викликає ефект, до кількості цього ж лікарського засобу, що проявляє

токсичність) і високу токсичність препаратів помилки при хіміотерапії є більш значущими за завдану шкодою.

У 2010 році були опубліковані результати дослідження, що провели A. Serrano-Fabia et al. серед 1311 дорослих пацієнтів, яким було проведено хімотерапевтичне лікування в онкологічних і гематологічних відділеннях. Дослідження виявило помилки в лікуванні 225 (17,2 %) пацієнтів. Розподіл помилок був таким: у призначенні — 75,7 %; у підготовці до хіміотерапії — 21 %; у дозуванні — 1,8 %; при введенні — 1,1 %; у подальшому спостереженні — 0,4 % [1]. В іншому дослідженні тривалістю 1 рік, у якому оцінювались 6607 призначень протипухлинної терапії, були виявлені помилки в 341 (5,2 %) випадку. З цих 341 помилок 91 % становили помилки в рецептах, 8 % — фармацевтичні помилки, 1 % — адміністративні помилки [2].

Зазвичай дослідження сконцентровані на впливі хімотерапевтичних препаратів на пацієнта. Дані про вплив таких препаратів на медичний персонал досить обмежені. Останніми десятиріччями почали з’являтися повідомлення про ймовірність генетичних порушень серед медичного персоналу, який контактує з цитотоксичними препаратами, що є передумовою розвитку злоякісних новоутворень, а також захворювань печінки, можливих мимовільних абортів, народження мертвого плода, вродженої патології й низької маси тіла при народженні [3, 4]. Можливе також ви-

никнення гострих алергічних реакцій при контакті з цими препаратами.

Такі дані диктують необхідність ізоляції медичного персоналу від дії цитотоксичних протипухлинних препаратів. Саме тому низка міжнародних професійних організацій намагаються розробити й упровадити стандарти, методичні рекомендації, керівництва, як клінічні, так і технічні, для мінімізації ризику помилок на всіх етапах проведення хіміотерапевтичного лікування [5–8].

У цьому огляді автори намагались визначити основні проблеми при проведенні хіміотерапії й окреслити шляхи їх вирішення згідно з рекомендаціями й настановами міжнародних спілок онкологів та онкологічних медичних сестер.

## Організаційні особливості проведення хіміотерапії

Ланцюг помилок може розпочатися вже з некоректного заповнення медичної документації при призначенні хіміотерапевтичних препаратів. Згідно з Наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005, існує дві форми рецептурних бланків: № 1 (ф-1) — для виписування лікарських засобів, окрім наркотичних і психотропних лікарських засобів у чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами; № 3 (ф-3) — спеціальний рецептурний бланк для виписування наркотичних і психотропних лікарських засобів у чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами. На рецептурному бланку ф-1 дозволяється виписувати не більше від трьох найменувань лікарських засобів.

При призначенні хіміотерапевтичних препаратів обов'язковим є уточнення фізичних параметрів, таких як зріст і вага пацієнта, для коректного розрахунку площі тіла й призначення дози препарату. Для запобігання помилкам при приготуванні розчинів обов'язково необхідно враховувати не лише дози цитостатиків, а й обсяг розчинників (фізіологічного розчину, води для ін'єкцій), у яких вони будуть розведені, що має бути обов'язково зазначено в рецептурному бланку або листку призначень.

Результати багатьох досліджень свідчать про часті помилки в дозуванні протипухлинних препаратів. Дослідження Johns Hopkins School of Medicine було зосереджене саме на мінімізації цієї проблеми на прикладі призначень у дитячій онкології. Вивчався вплив комп'ютеризованої документації призначень. У результаті дослідження визначено зменшення випадків неправильного дозування, неправильного розрахунку при дозуванні й випадків відсутності кумулятивної дози препаратів [9].

Процес розведення цитостатичних препаратів повинен починатися з перевірки плану лікування й вихідних даних, таких як дні введення, площа поверхні тіла пацієнта, призначена доза й шлях введення. План лікування має включати не лише препарати протипухлинної дії, але й інші лікарські засоби (зокрема, препарати групи супроводу хіміотерапії), які пацієнт буде отримувати до, під час і після курсу хіміотерапії.

Усі препарати мають бути зареєстровані у відповідній документації, із зазначенням даних пацієнта, дози, шляху введення тощо.

Окрему увагу приділяють дотриманню відповідних вимог у приміщеннях, де персонал розводить препарати: це не лише фізичні санітарно-гігієнічні вимоги, але й наявність ламінарної камери для розведення препаратів, що утримується відповідно до вимог, які висуваються до неї. Інструкції деяких країн вимагають також шлюзової системи входу до даного приміщення, причому відкривання внутрішніх і зовнішніх дверей не має бути одномоментним.

Захисний одяг є одним із ключових засобів вирішення питання мінімізації шкідливої дії при контакті з цитостатиками. Вимогою до захисного одягу є його низьке біологічне навантаження або використання одноразового одягу. Використання хірургічних масок не є респіраторним захистом, тому що не запобігає вдиханню випарувань антибластомних засобів і захищає лише від бризок цих препаратів.

## Технічні особливості

Первинні контейнери й картонні коробки для транспортування повинні бути розроблені так, щоб мінімізувати ризики пошкодження. Для флаконів повинні використовуватись полімерні матеріали, пластик або спеціальне скло, обгорнуте в пластик.

Щоб запобігти пошкодженню первинних контейнерів, виробники й перевізники повинні використовувати пенопласт або подібний матеріал. Для препаратів, які вимагають дотримання спеціального температурного режиму при транспортуванні, необхідно використовувати спеціальні температурні датчики, в ідеалі цифрові, які постійно контролюють температуру.

Персонал, який відповідає за транспортування й зберігання цитотоксичних препаратів, повинен бути проінструктований щодо потенційної небезпеки, знати процедуру усунення помилок. Про позаштатні ситуації на будь-яких етапах персонал повинен інформувати відповідні інстанції.

При підготовці до приготування препарату необхідно дотримуватись дописів у листку лікарських призначень, прочитати інструкцію до призначених препаратів, перевірити терміни придатності й стан ампули або флакона цього препарату.

При розведенні препарату необхідно уникати прямого відкривання флаконів, тобто слід використовувати закриті системи для розведення цих препаратів. Існують також різні інфузійні пакети, при використанні яких канюля захищається від контакту із зовнішнім середовищем з обох кінців.

Важливим технічним моментом є необхідність тримати флакон кришкою донизу й висмокувати препарат без тиску або з утворенням невеликого вакууму. Така техніка аспірації концентрованого розчину зі створенням часткового вакууму дозволяє уникнути надлишкового тиску на флакон із цитостатичним препаратом, який може викликати витікання рідини. Слід враховувати, що для забору великих об'ємів

препарату краще використовувати товсті голки; вони дають змогу забирати препарат без використання аспіраційної техніки. Шприци, заповнені розчинами, повинні бути закриті й відповідно промарковані.

При зберіганні й транспортуванні приготованих розчинів їх слід запаковувати, намагаючись запобігти пошкодженню пакування й забрудненню зовнішнього середовища й персоналу. Транспортування повинне відповідати державним і місцевим вимогам до переміщення таких речовин.

При дотриманні всіх правил і рекомендацій залишається ймовірність падіння або пошкодження флакона з розчином. Кожен працівник медичного закладу має знати, що робити в ситуації контакту препарату зі шкірою або слизовою оболонкою. При попаданні цитостатиків на шкіру необхідно негайно промити шкіру великою кількістю води з милом. Слизові оболонки необхідно промивати тільки водою. У разі потрапляння препарату в очі їх необхідно терміново промити, після чого звернутися за консультацією до офтальмолога. При потраплянні препарату на захисний одяг необхідно використовувати для його очищення паперові рушники. Розбите скло слід збирати не руками, а спеціальними щипцями або інструментами.

Є три категорії спеціальних пристроїв для захисту:

- пристрої для захисту флакона/ампули;
- пристрої для захисту персоналу під час підготовки препарату;
- пристрої для захисту персоналу під час введення цитотоксичного препарату.

Існують рекомендації щодо необхідності пластикового покриття флакона з препаратом для запобігання можливості контамінації речовини. Виробники на сьогодні постачають протипухлинні препарати в поліетиленовій плівці або спеціальних формованих пластикових контейнерах, що забезпечують захист від можливих забруднень або пошкоджень при транспортуванні. Індивідуальна упаковка флаконів/ампул та амортизаційний матеріал є обов'язковими.

Сучасні дослідження показали, що стандартна техніка приготування препарату з використанням шприца й голки майже у всіх випадках призводить до забруднення. Заходом для підвищення безпеки персоналу на цьому етапі є використання на шприцах і голках з'єднань типу Luer з максимальним розміром отвору при проколюванні 21 G/0,8 мм. Рекомендовано також дотримуватись методик щодо запобігання перепадам тиску між внутрішньою й зовнішньою частинами флакона з цитотоксичним препаратом.

Перспективним є використання закритих систем. Міжнародне товариство практикуючих онкофармацевтів (ISOPP) називає закритою системою пристрій, що механічно запобігає потраплянню елементів навколишнього середовища в таку систему й дозволяє уникнути виходу препарату або його парів із такої системи в небезпечних концентраціях [10].

Останнім часом більш доступними стають таргетні препарати, зокрема, створені на тлі моноклональних антитіл. До цієї групи лікарських засобів, мабуть, не

можна застосовувати критерії токсичності цитостатиків (генотоксичність, канцеротоксичність тощо). Логічно припустити, що токсичні явища, які спостерігають у пацієнтів, які отримують таргетну терапію (наприклад, кардіотоксичність), можуть мати місце і в персоналу. Проте до сьогодні немає методів оцінки експозиції медичних працівників до таргетних засобів, а також обґрунтованих методів безпечного поводження з ними.

## Висновки

Принцип *Primum non nocere* диктує необхідність постійного вдосконалення й пошуку шляхів мінімізації помилок, які можуть завдати шкоди пацієнтові. Більшість медичних помилок пов'язані з великими навантаженням на персонал, недостатньою увагою лікарів до оформлення плану лікування й заповнення рецептурних бланків, а також із браком технічного оснащення. Запорукою мінімізації помилок є спрощення й стандартизація процесу призначення хіміотерапії, підвищення уваги лікарів до належного оформлення документації.

Сучасні умови онкологічних установ не дозволяють повністю уникнути потрапляння протипухлинних засобів у виробниче середовище. Це зумовлює важливість таких заходів, як оснащення лікувальних установ біологічно безпечними приміщеннями для роботи з цитостатиками, налагодження адміністративного контролю й формування в працівників усвідомлення необхідності користування засобами індивідуального захисту і виконання правил техніки безпеки. Перспективним шляхом є також централізоване приготування розчинів лікарських засобів, використання закритих систем їх транспортування й утилізації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Serrano-Fabia A., Albert-Mari A., Almenar-Cubells D. et al. *Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy* // *J. Oncol. Pharm. Pract.* — 2010. — 16(2). — 105-12.
2. Ranchon F., Salles G., Spath H.M. et al. *Chemotherapeutic errors in hospitalized cancer patients: attributable damage and extra costs* // *BMC Cancer.* — 2011. — 8(11). — 478.
3. Hemminki K., Kyronen P., Lindbohm M.-L. *Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome* // *Journal of Epidemiology and Community Health.* — 1985. — 39. — 141-147.
4. McAbee R.R., Gallucci B.J., Checkoway H. *Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses: an investigation of multiple hazardous exposures* // *AAOHN J.* — 1993. — 41(3). — 110-119.
5. Hines A. *Network Pharmacist. Network Guidance for Ensuring Safety and Quality of Chemotherapy Services Version 4.0.* — 2016
6. *Administration of Cancer Chemotherapy. Cancer Care Nova Scotia.* — 2011.

7. *Grampians Integrated Cancer Service. Clinical Guidelines for the Administration of Oral Chemotherapy Agents in the Community Setting.*

8. Тюляндин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И. и др. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. — 2012.

9. Kim G.R., Chen A.R., Arceci R.J. et al. Error reduction in pediatric chemotherapy: computerized order entry and failure modes and effects analysis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2006. — 160(5). — 495-8.

10. *ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics* // *J. Oncol. Pharm. Pract.* — 2007. — 13. — 1-81.

Отримано 29.02.2019 ■

Самусева А.А.<sup>1,2</sup>, Зотов О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

### Противоопухолевая химиотерапия: возможные риски, ошибки при проведении и пути их профилактики

**Резюме.** Химиотерапия является важным и неотъемлемым методом лечения в онкологии, ошибки при назначении и проведении которой является серьезной проблемой. В статье рассмотрены основные организационные, технические и административные факторы, от которых зависят частота и ха-

рактер этих ошибок. Указаны возможные пути профилактики нарушений стандартов и правил проведения противоопухолевого медикаментозного лечения.

**Ключевые слова:** противоопухолевая химиотерапия; медицинские ошибки; профилактика медицинских ошибок

A.A. Samusieva<sup>1,2</sup>, A.S. Zotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Anticancer chemotherapy: possible risks, errors and ways to prevent them

**Abstract.** Chemotherapy is an important and inalienable method of treatment in oncology, errors in which is a serious problem. These errors depend on many organizational, technical and administrative factors, the main of them will be discussed in this ar-

ticle. Possible ways to prevent the violations of standards and rules of anticancer drug treatment are outlined.

**Keywords:** anticancer chemotherapy; chemotherapy error; medication error prevention