

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی

شناسنامه و استاندارد خدمت تهیه و ترکیب داروهای سیتوتوکسیک و آنتی نوپلاستیک

انجمن علمی داروسازی

بهمن ۱۳۹۵

مقدمه:

توسعه جوامع و گسترش نظام های سلامت، به ویژه در دو سده اخیر و نیز گسترش علوم پزشکی در جهان موجب شده است که تقریباً تمام کشورها به منظور برآورده شدن نیازهای سلامت محور خود، به تدوین راهنماهای بالینی (راهنماها، سیاست ها، استانداردها و پروتکل های بالینی) در راستای ارتقا سطح کیفی و کمی ارائه خدمت و همچنین تدوین سیاست های کلان در چارچوب استقرار پزشکی مبتنی بر شواهد گام بر دارند. از سویی ضرورت تعیین حدود و ثغور اختیارات دانش آموختگان حرف مختلف پزشکی و استاندارد فضای فیزیکی و فرآیندهای ارائه خدمات سبب شد تا تدوین شنا سنامه های مرتبط به منظور افزایش ایمنی، اثر بخشی و هزینه اثر بخشی در دستور کار وزارت متبوع قرار گیرد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین راهنماهایی می باشد. این مهم همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند، به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که نسبت به ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، نائل نماید تا به بهترین شکل به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین راهنماها، نظارت بر رعایت آن ها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین راهنماهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و استقرار راهنماهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ معاون محترم درمان «جناب آقای دکتر محمد حاجی آقاجانی»، معاون محترم آموزشی «جناب آقای دکتر باقر لاریجانی» و شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی در مدیریت تدوین راهنماهای طبابت بالینی، و نیز هیات های بورد و انجمن های علمی تخصصی مربوطه، اعضاء محترم هیئت علمی مراکز مدیریت دانش بالینی و همچنین هماهنگی موثر سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سازمان های بیمه گر و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود راهنماهای طبابت بالینی تدوین شده تحت نظارت فنی دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت و کمیته فنی تدوین راهنماهای بالینی، مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر



تدوین کنندگان:

عضو کمیته راهبردی، رییس انجمن داروسازی بالینی ایران، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر خیر الله غلامی
رییس KMU، عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی	دکتر محمد عباس نظری
مسئول کمیته راهبردی، معاون فنی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی	دکتر شادی ضیایی
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر سیمین دشتی
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر حسین خلیلی
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر مجتبی مجتهد زاده
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر پدیده قائلی
معاون غذا داروی دانشگاه شهید بهشتی، عضو بورد داروسازی بالینی دانشگاه شهید بهشتی	دکتر جمشید سلام زاده
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر محمد رضا جوادی
عضو کمیته راهبردی، دبیر انجمن داروسازی بالینی، عضو هیئت علمی ارتش	دکتر رامین ابریشمی
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی	دکتر محمد سیستانی زاد
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی، عضو بورد داروسازی بالینی	دکتر فانک فهیمی
عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران	دکتر ملوک حاجی بابایی

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر مجید داوری، دکتر آرمان زندی، دکتر آرمین شیروانی، مجید حسن قمی،
دکتر عطیه صباغیان پی رو، دکتر مریم خیری، دکتر بیتا لشکری، مرتضی سلمان ماهینی



الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی ولاتین):

تهیه و ترکیب محلولهای تزریقی سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک

Cytotoxic and antineoplastic drugs compounding

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک طبق آخرین فهرست NOISH تزریقی از دو جنبه مورد توجه ویژه قرار دارند: (۱) تزریقی بودن دارو که به کارگیری تکنیک های فنی و تخصصی آسپتیک در ساخت را ایجاب می نماید؛ و (۲) سمیت بسیار بالای دارو که باعث می شود تجویز، آماده سازی و مصرف دارو تحت مقررات خاصی صورت گیرد و همکاری تخصص های مختلف را می طلبد. مطالعات نشان داده اند که در ۴-۱۸ درصد از موارد شیمی درمانی نوعی خطا اتفاق می افتد که بخش عمده آن مربوط به مرحله مصرف (۵۶٪) و تجویز (۳۶٪) است. پنجره درمانی باریک، چند دارویی و پیچیده بودن رژیم های شیمی درمانی، پیچیدگی های موجود در دوزبندی، محاسبات و تنظیم دوز از علل اصلی بروز خطاهای پزشکی در این حوزه به شمار می رود. (۱) اهمیت این امر چنان است که در اغلب کشورها از جمله کشورهای اروپایی و ایالات متحده آماده سازی داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک در واحد داروخانه و توسط داروساز یا تحت نظارت مستقیم ایشان صورت می گیرد چراکه بی شک داروسازان در تضمین کاربرد ایمن و موثر داروهای ضدسرطان نقش کلیدی ایفا می کنند.

استاندارد کردن آماده سازی ترکیب و توزیع داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک یکی از توصیه های اکید در کاهش این نوع خطاهاست. بر این اساس توصیه می شود داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک تا حد امکان به صورت "آماده برای تزریق" توزیع شود. (۱) توزیع داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک از طریق واحد آماده سازی ترکیب داروخانه به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و افزایش کیفی فرآورده و کاهش مواجهه کارکنان با این داروها در این شیوه توزیع به اثبات رسیده است و در این مطالعات نقش تکنیکی، مسئولیت ها و وظایف داروسازان در توزیع داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک به خوبی مشخص شده است. (۲)

از سوی دیگر، ایمنی کارکنانی که با داروهای سیتو توکسیک و پرخاطر سروکار دارند نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است. اهمیت این موضوع برای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ مطرح شد و در آن زمان گزارشی از سرطانهای ثانویه در بیماران تحت درمان با این داروها و نیز وجود مواد جهش زا در ادرار کارکنانی که با این داروها کار می کردند ارائه گردید. (۳-۵)

مواجهه با این داروها در محیط کار با واکنش های حاد و طولانی مدت در افراد مرتبط بوده است و عوارضی نظیر رخت، علائم شبه آنفولانزا، ریزش مو، آسیب به ناخن، زخم های مخاطی، افزایش ناهنجاری های جنینی، وزن کم هنگام تولد، سقط جنین، اختلال باروری و ... در متون گزارش شده است. (۶-۱۵) بسیاری از مطالعات صورت گرفته در زمینه مواجهات شغلی، پیش از ایجاد استانداردهای کار ایمن با داروهای پرخاطر حین آماده سازی و تجویز انجام شده اند. در اواسط دهه ۱۹۸۰ استانداردهای بین المللی در مورد اتاق های تمیز ساخت دارو، تجهیزات حفاظت فردی، کابین های ایمن بیولوژیک و ... وضع گردید و نشان داده شد اعمال این تغییرات در فرآیندهای کار با این نوع داروها می تواند موجب کاهش اثرات سمی حاد و طولانی مدت در کارکنان شود. (۱۶)



کنترل مواجهه با خطرات شغلی روش بنیادی در محافظت از کارکنان محسوب می شود. در سلسله مراتب استانداردهای کار ایمن با ترکیبات پرخطر کنترل های ساختاری، کنترل های سازمانی و استفاده از تجهیزات حفاظت فردی مناسب از اهمیت زیادی برخوردارند. (۱۷)

کنترل های ساختاری برای حذف خطر یا قرار دادن سدی میان کارکنان و خطر به کار می رود که از نمونه های بارز آن می توان به کابین های ایمن بیولوژیک و تجهیزات پزشکی ایمن اشاره نمود. کنترل های سازمانی نیز به سیاست های وضع شده، فرایندها، آموزش و مهارت کارکنان اطلاق می شود. (۱۷)

اهمیت این کنترل ها در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. برای مثال نشان داده شده است استفاده از کابین های دارای جریان عمودی با کاهش ترکیبات جهش زا در ادرار کارکنان در ارتباط است. همچنین وضع و اجرای کنترل های لازم برای کار با این داروها به میزان قابل ملاحظه ای موجب کاهش آلودگی های محیطی می گردد. (۱۸)

متأسفانه در حال حاضر علیرغم رشد دانش پزشکی در کشور در زمینه درمان سرطان، در زمینه طراحی سیستم ها، پروتکل ها و استانداردهای محافظتی و آماده سازی و تجویز ایمن داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی اقدام منسجمی صورت نپذیرفته است.

اقدامات قبل از شروع خدمت:

- کسب اطمینان از پاک سازی، آسپتیک بودن فضا، مواد و ادوات کاری بر اساس اصول GMP
- کنترل درستی جریان و تنظیمات هود
- کنترل استفاده ایمن از پوشش های کافی کار
- دریافت اطلاعات اولیه ضروری برای تهیه ترکیب محلول سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک مناسب از بیمار با بررسی اطلاعات بیمار شامل:
 - بررسی نسخه بیمار از نظر نام و دوز دارو
 - مطابقت نسخه با پرونده
 - اخذ شرح حال دارویی بیمار
 - بررسی سایر داروهای مصرفی بیمار
 - بررسی صحت زمان مراجعه بیمار
 - بررسی آزمایشات بیمار
 - طرح مساله با پزشک معالج به صورت تلفنی یا حضوری در صورت وجود هرگونه مشکل و انجام اصلاحات لازم
- استخراج و محاسبات فنی تخصصی فرمولاسیون داروسازی قبل از شروع فرایند ترکیب طبق اصول USPBP شامل:
 - استخراج اطلاعات مربوط به آماده سازی، نحوه تزریق، سازگاری و پایداری



- تعیین نوع و حجم حلال (برای اشکال پودری)
- تعیین نوع و حجم رقیق کننده (در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی دارند)
- محاسبه حجم لازم از دارو
- تکمیل مستندات و فرم های تخصصی ساخت و ترکیب طبق GMP و اصول کار با داروهای پر خطر

اقدامات در حین انجام خدمت:

الف- اقدامات قبل از مرحله آماده سازی

- استخراج اطلاعات مربوط به آماده سازی، نحوه تزریق، سازگاری و پایداری
- تعیین نوع و حجم حلال (برای اشکال پودری)
- تعیین نوع و حجم رقیق کننده (در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی دارند)
- محاسبه حجم لازم از دارو
- درج اطلاعات مربوط به بیمار و دارو در برچسب مطابق استانداردهای موجود شامل:
نام بیمار، مشخصه دوم بیمار مانند شماره پرونده، پزشک معالج، نام ژنریک دارو، نام برند دارو، دوز دارو، نوع حلال، حجم حلال، زمان انفوزیون، شرایط نگهداری، احتیاطات مربوط به هر دارو، زمان ساخت، فرد کنترل کننده، فرد سازنده، فرد تزریق کننده

ب- اقدامات مرتبط با آماده سازی ترکیب در داخل اتاق تمیز:

- انجام مجدد محاسبات مربوط به ساخت دارو
- بررسی صحت اطلاعات درج شده در برچسب
- چک دارو از نظر تاریخ انقضا، شرایط نگهداری، حفظ یکپارچگی و ظاهر (عدم وجود رسوب، ذره و ...)
- ساخت یا نظارت بر نحوه ساخت دارو شامل مراحل:
- بررسی چشمی تجهیزات و کیسه سرم
- Prime کردن ست سرم
- Reconstitution اشکال پودری با استفاده از chemotherapy dispensing pin یا با استفاده از تکنیک فشار منفی

- Withdrawal با استفاده از chemotherapy dispensing pin یا با استفاده از تکنیک فشار منفی در مورد ویال ها

- نظارت بر صحت دوز داروی کشیده شده در سرنگ
- تزریق دارو به کیسه سرم در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی بیشتر دارند
- بررسی فرآورده نهایی از نظر وجود ذره و نشت



- تمیز کردن فرآورده نهایی برای رفع آلودگی های احتمالی و جلوگیری از انتشار آن
- نصب برچسب دارو
- بررسی مجدد داروی آماده شده از نظر وجود ذره
- بررسی مجدد عدم وجود نشت
- بسته بندی ایمن دارو برای ارسال
- چک ویال های خالی دارو در پایان ساخت

اقدامات بعد از انجام خدمت:

- بررسی مجدد داروهای ساخته شده با نسخه بیمار
 - بررسی مجدد دارو از نظر عدم وجود نشت
 - بررسی مجدد نوع و حجم رقیق کننده به کار رفته
 - تحویل دارو به همکاران پرستار برای تزریق
 - ثبت خدمت انجام شده در برگه دستور شیمی درمانی و مهر و امضا توسط داروساز مسئول
 - پایش بیمار از نظر واکنش های دارویی حین تزریق بویژه در صورت دریافت داروهای پرعارضه و تکمیل برگه
- زرد

فرآیندهای جانبی یا ضروری جهت اجرای بهتر خدمت:

- تدوین و به روز سازی استانداردهای کار ایمن با داروهای پر خطر و حفاظت از محیط زیست از آلاینده های تولیدی و پسماندها
- به روز سازی و کالیبراسیون و سرویس های مرتب تجهیزات و کنترل های لازم طبق اصول GMP و کار با داروهای پر خطر
- تدوین و به روز رسانی مونوگراف های دارویی، شامل اطلاعات مربوط به ساخت و پایداری فرآورده
- تدوین و به روز رسانی SOP های مربوط به کار در اتاق تمیز
- تدوین و به روز رسانی پروتکل های مورد نیاز مانند توالی تزریق، نشت دارو از عروق و ...
- نیاز سنجی و پیگیری کمبودهای تجهیزات مورد نیاز
- نظارت بر حفظ استانداردهای فضای فیزیکی اتاق تمیز شامل استاندارد موجود برای ذرات، بار میکروبی، الگوی جریان و فشار هوا و ...
- ثبت خطاهای دارویی و ارائه راه کار جهت پیش گیری از تکرار خطا
- پاسخ گویی به سوالات همکاران پرستار و پزشک



- تهیه مطالب آموزشی، آموزش بیماران و پاسخ گویی به سوالات دارویی ایشان
- ارائه نکات مربوط به نحوه تزریق دارو و دارودرمانی حمایتی به همکاران پرستار

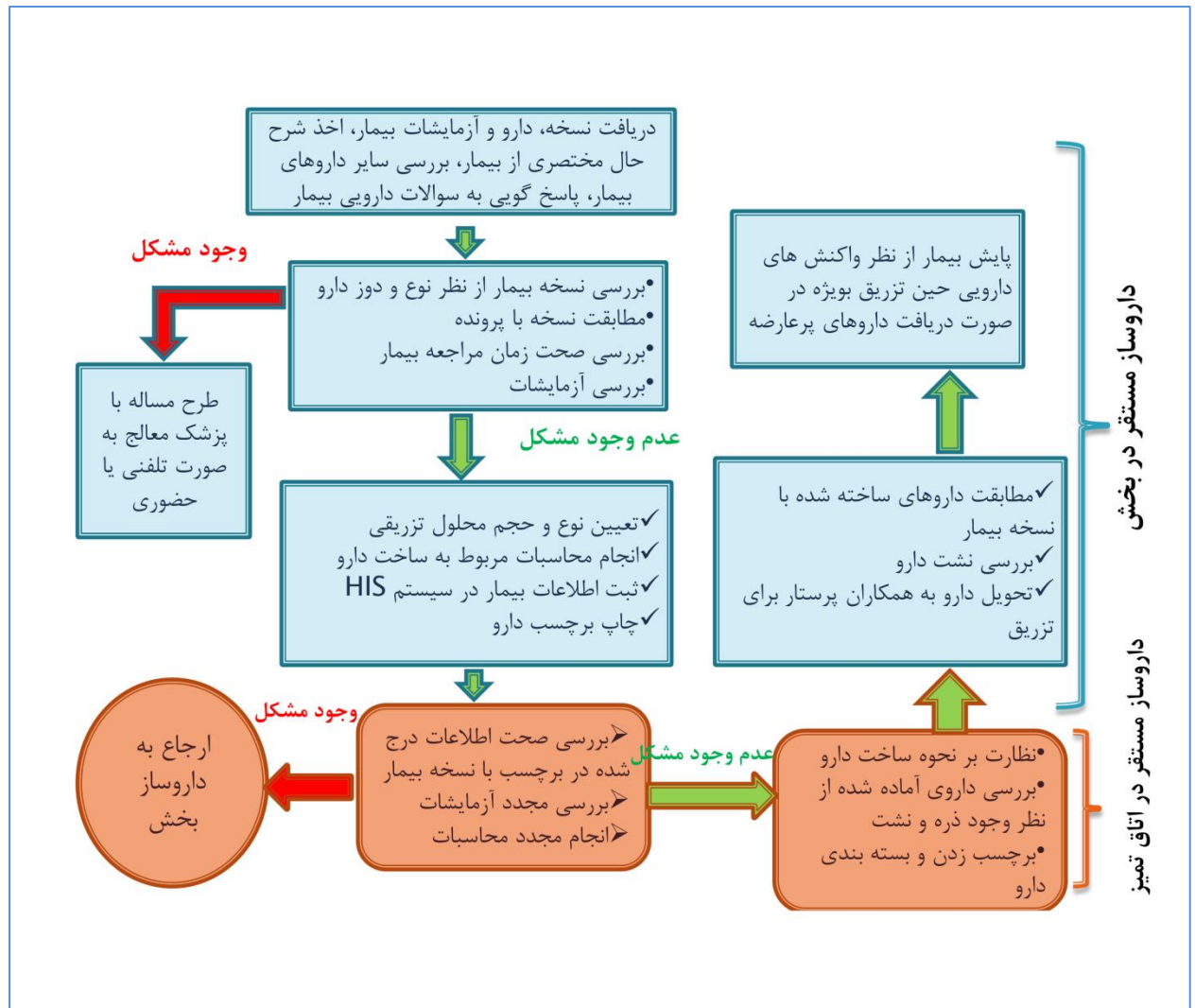
این عمل با هدف :

آماده سازی استاندارد داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک براساس دستورالعملهای بین المللی در راستای :

- افزایش ایمنی بیمار
- افزودن حداقل دو مرحله پایش ساخت و تجویز داروی سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک در جهت کاهش خطاهای دارویی
- استفاده بهینه از منابع
- کاهش مواجهه کارکنان با داروی سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک
- کاهش آلودگی محیط کار و حفظ سلامت همراهان بیمار
- کاهش آلودگی زیست محیطی



ج) طراحی کام به کام فلوچارت ارائه خدمت:



- کنترل درستی جریان و تنظیمات هود
- کنترل استفاده ایمن از پوشش های کافی کار
- ترکیب مخلوط های فرمولاسیون آماده شده طبق اصول GMP و کار با داروهای پر خطر
- بسته بندی بر اساس دوزاژ مورد نیاز بیمار حتی الامکان به شکل آماده به تزریق

د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز: با ذکر عنوان دقیق تخصص و در صورت نیاز ذکر سوابق کاری و یا گواهی های آموزشی مصوب مورد نیاز. در صورت ذکر دوره آموزشی باید مدت اعتبار دوره های آموزشی تا بازآموزی مجدد قید گردد):

پزشک معالج

ه) ویژگی های ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه: (با ذکر عنوان دقیق تخصص و در صورت نیاز ذکر سوابق کاری و یا گواهی های آموزشی مصوب مورد نیاز. در صورت ذکر دوره آموزشی باید مدت اعتبار دوره های آموزشی تا بازآموزی مجدد قید گردد):

دکترای داروسازی عمومی با گذراندن دوره آموزشی مصوب سازمان غذا و دارو در راستای آشنایی و کسب مهارت در کار با اتاق تمیز و انکولوژی فارماسی

و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت

عنوان تخصص	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	فرمول محاسباتی تعداد نیروی انسانی مورد نیاز	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱ دکترای داروسازی	حداقل ۱ نفر		دکترای عمومی داروسازی	دوره داروسازی بیمارستانی در زمینه انکولوژی فارماسی را گذرانده و با نحوه کار در اتاق تمیز آشنا باشد	اقدامات قبل از شروع خدمت: - کسب اطمینان از پاک سازی ، آسپتیک بودن فضا، مواد و ادوات کاری بر اساس اصول GMP - کنترل درستی جریان و تنظیمات هود - کنترل استفاده ایمن از پوشش های کافی کار - دریافت اطلاعات اولیه ضروری برای تهیه ترکیب محلول سیتو توکسیک و آنتی نوپلاستیک مناسب از بیمار با بررسی اطلاعات بیمار شامل: • بررسی نسخه بیمار از نظر نام و دوز دارو • مطابقت نسخه با پرونده • اخذ شرح حال دارویی بیمار • بررسی سایر داروهای مصرفی بیمار

• بررسی صحت زمان مراجعه بیمار • بررسی آزمایشات بیمار • طرح مساله با پزشک معالج به صورت تلفنی یا حضوری در صورت وجود هرگونه مشکل و انجام اصلاحات لازم - استخراج و محاسبات فنی تخصصی فرمولاسیون داروسازی قبل از شروع فرایند ترکیب طبق اصول USPBP شامل : • استخراج اطلاعات مربوط به آماده سازی، نحوه تزریق، سازگاری و پایداری • تعیین نوع و حجم حلال(برای اشکال پودری) • تعیین نوع و حجم رقیق کننده(در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی دارند) • محاسبه حجم لازم از دارو • تکمیل مستندات و فرم های تخصصی ساخت و ترکیب طبق GMP و اصول کار با داروهای پر خطر اقدامات در حین انجام خدمت: الف- اقدامات قبل از مرحله آماده سازی • استخراج اطلاعات مربوط به آماده سازی، نحوه تزریق، سازگاری و پایداری • تعیین نوع و حجم حلال(برای اشکال پودری) • تعیین نوع و حجم رقیق کننده(در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی دارند) • محاسبه حجم لازم از دارو • درج اطلاعات مربوط به بیمار و دارو در برچسب مطابق استانداردهای موجود شامل: - نام بیمار، مشخصه دوم بیمار مانند شماره پرونده ، پزشک معالج، نام ژنریک دارو، نام برند دارو، دوز دارو، نوع حلال، حجم حلال، زمان انفوزیون، شرایط نگهداری، احتیاطات مربوط به هر دارو، زمان ساخت،						
---	--	--	--	--	--	--

فرد کنترل کننده، فرد سازنده، فرد تزریق کننده						
- اقدامات مرتبط با آماده سازی ترکیب در داخل اتاق تمیز: • انجام مجدد محاسبات مربوط به ساخت دارو • بررسی صحت اطلاعات درج شده در برچسب • چک دارو از نظر تاریخ انقضا، شرایط نگهداری، حفظ یکپارچگی و ظاهر (عدم وجود رسوب، ذره و ...) • ساخت یا نظارت بر نحوه ساخت دارو شامل مراحل: • بررسی چشمی تجهیزات و کیسه سرم • Prime کردن ست سرم • Reconstitution اشکال پودری با استفاده از chemotherapy dispensing pin یا با استفاده از تکنیک فشار منفی • Withdrawal با استفاده از chemotherapy dispensing pin یا با استفاده از تکنیک فشار منفی در مورد ویالها • نظارت بر صحت دوز داروی کشیده شده در سرنگ • تزریق دارو به کیسه سرم در مورد داروهایی که نیاز به رقیق سازی بیشتر دارند • بررسی فرآورده نهایی از نظر وجود ذره و نشت • تمیز کردن فرآورده نهایی برای رفع آلودگی های احتمالی و جلوگیری از انتشار آن • نصب برچسب دارو • بررسی مجدد داروی آماده شده از نظر وجود ذره • بررسی مجدد عدم وجود نشت • بسته بندی ایمن دارو برای ارسال						



- چک ویال های خالی دارو در پایان ساخت اقدامات بعد از انجام خدمت: - بررسی مجدد داروهای ساخته شده با نسخه بیمار - بررسی مجدد دارو از نظر عدم وجود نشت - بررسی مجدد نوع و حجم رقیق کننده به کار رفته - تحويل دارو به همکاران پرستار برای تزریق - ثبت خدمت انجام شده در برگه دستور شیمی درمانی و مهر و امضا توسط داروساز مسئول - پایش بیمار از نظر واکنش های دارویی حین تزریق بویژه در صورت دریافت داروهای پرعارضه و تکمیل برگه زرد						
نظارت بر فرایند خدمت مرتبط با بیمار (در صورت حضور)	تخصص داروسازی بالینی	پورد تخصصی داروسازی بالینی		حداقل ۱ نفر	متخصص داروسازی بالینی	*۲

* در صورت حضور داروساز متخصص بالینی در بیمارستان و نظارت وی بر فرایند در امور مرتبط با بیمار (حضور یا آنکال) قسمتی از بخش حرفه ای خدمت به ایشان تعلق می گیرد.

ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت: (در صورت نیاز به دو یا چند فضای مجزا با ذکر مبانی محاسباتی مربوط به جزئیات زیر فضاها بر حسب متر مربع و یا بر حسب بیمار و یا تخت ذکر گردد):

جهت آماده سازی ایمن داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک یک مکان معین در بیمارستان باید طبق اصول GMP طراحی شود. این مکان می تواند در مجاورت واحد تزریق داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک باشد. محل آماده سازی داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک شامل بخشهای زیر است:

۱) یک اتاق معین به نام اتاق تمیز یا clean room (buffer zone) که مجهز به کابین ایمن بیولوژیکی و سایر امکانات مرتبط و تجهیزات مورد نیاز جهت آماده سازی آسپتیک داروها می باشد. فضا بایستی کافی بوده و کنترل های محیطی طبق اصول GMP انجام گیرد تا اطمینان حاصل شود ایمنی شغلی در این مکان وجود دارد. این اتاق محل نگهداری رقیق کننده ها، گرد آوردن مواد جهت آماده سازی و اختلاط داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک، بسته بندی فرآورده های نهایی جهت انتقال و سایر فعالیتهای مربوط به آماده سازی ترکیب و فرمولاسیون داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک طبق اصول و منوگراف های USP, BP می باشد. این محل باید دارای یک سطح سخت و

قابل تمیز کردن باشد (عدم وجود سقف و کف متخلخل، وسایل)، قفسه های کافی در داخل اتاق برای قرار دادن داروها باید موجود باشد و علاوه بر آن در داخل اتاق باید یخچال مشخصی برای نگهداری داروها با رعایت ضوابط تفکیک و ایزولاسیون GSP قرار داده شود.

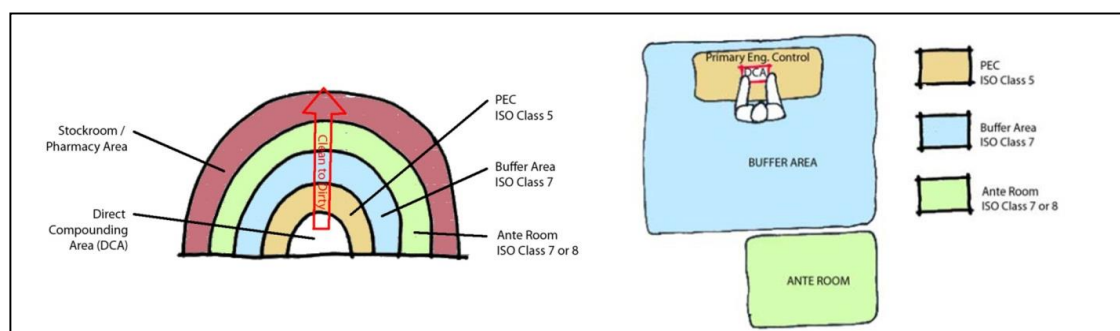
۲) اتاق پیشین، محوطه ی تمیزی است که پیش از اتاق تمیز (محل استقرار کابین) قرار دارد و محل انجام فعالیت های غیر آسپتیک نظیر پوشیدن تجهیزات محافظ، روندهای مربوط به دستورات دارویی و نگهداری استوک ها است. در اتاق پیشین تجهیزات بایستی از کارتون های حمل خارج و با مواد ضد عفونی کننده مورد تایید پاک شوند. هیچ وسیله حمل یا کارتونی نباید به اتاق تمیز آورده شود.

در داخل اتاق تمیز غلظت ذرات هوا (particles) شدیداً کنترل می شود که منظور از ذره در اینجا اجسام ۰,۵ میکرومتر و بزرگتر است. کنترل از طریق استفاده از فیلترهای بازدارنده ذرات با کارایی بالا (HEPA, high-efficiency particulate arresting/air) و گردش دائمی هوا اعمال می شود. در اصل یکی از اهداف طراحی این اتاق به وجود آوردن محیطی مناسب از نظر ذرات هوا، رطوبت، فشار هوا و الگوی جریان هوا می باشد.

یکی از انواع دسته بندی های اتاق تمیز بر اساس کیفیت هوای موجود در اتاق طبق ذرات موجود در آن است. در جدول زیر دسته بندی ISO را مشاهده می فرمایید.

Class Name		Particle Count	
ISO Class	U.S. FS 209E	ISO, m ³	FS 209E, ft ³
3	Class 1	35.2	1
4	Class 10	352	10
5	Class 100	3,520	100
6	Class 1,000	35,200	1,000
7	Class 10,000	352,000	10,000
8	Class 100,000	3,520,000	100,000

بنابراین اتاق دارای شماره ی کمتر طبق این طبقه بندی هوای تمیز تری دارد. در شکل زیر نمای شماتیک اتاق تمیز از نظر استاندارد تعداد ذره نشان داده شده است.



کاهش تعداد ذرات هوا در پاکیزگی محیطی که در آن فرآورده ی استریل آماده سازی و ترکیب می شوند موثر است. بنابراین مهم است که روش های استاندارد دنبال شود تا یکپارچگی در اتاق تمیز برقرار گردد و غلظت ذرات کاهش یابد. بهترین

اقدامات جهت این منظور اجتناب از وارد کردن مقوا به محیط تمیز، به حداقل رساندن مبادلات در محیط تمیز، ضد عفونی کردن سطوح به صورت روزانه با مواد و تجهیزات تمیز کننده ی اختصاصی و خارج کردن پسماندها به طور منظم و متناوب می باشد.

خلاصه استاندارد مورد تایید USP797 در مورد فضای فیزیکی محیط ساخت داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک

	Cleanliness classification	HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning)					
		Temperature and humidity	Min Total Air Changes per Hour (ACPH)	Relative pressurization to adjacent area	Pressure monitoring device installed and monitored	Area exhaust ventilation	HEPA filtered supply air
HD Cleanroom (Buffer room)	ISO Class 7 ^{1,12} (under dynamic conditions)	20° or cooler ¹ 25-50% relative humidity* ¹³ *appropriate controls present	≥ 30 ACPH ¹	Negative¹ (not less than 0.01-inch water column negative pressure to adjacent positive pressure ISO Class 7 or better ante-areas ¹)	Required ¹	Required ¹	Required ^{1,12}
Anteroom (adjacent to HD cleanroom)	ISO Class 7 ^{1,12} (under dynamic conditions)		≥ 12 ACPH ¹⁴	Positive¹	Required ¹ (between anteroom and the general environment)		Required ¹
HD Storage Area(s) (may include HD Clinical Trials area and HD receiving area if HDs are stored in area)			≥ 12 ACPH ¹	Negative* *preferred ¹		Required ¹	

هود با جریان هوای لایه ای (LAFH)

میز کاری است که به دلیل ساختار خاص و کنترل های مهندسی اولیه میتواند شرایط مناسب جهت آماده سازی آسپتیک محصولات را فراهم نماید. بخش مهم این دستگاه فیلترهای HEPA هستند. جریان هوایی که از فیلترهای HEPA دمیده می شود یکنواخت و دارای سرعت ثابت است.

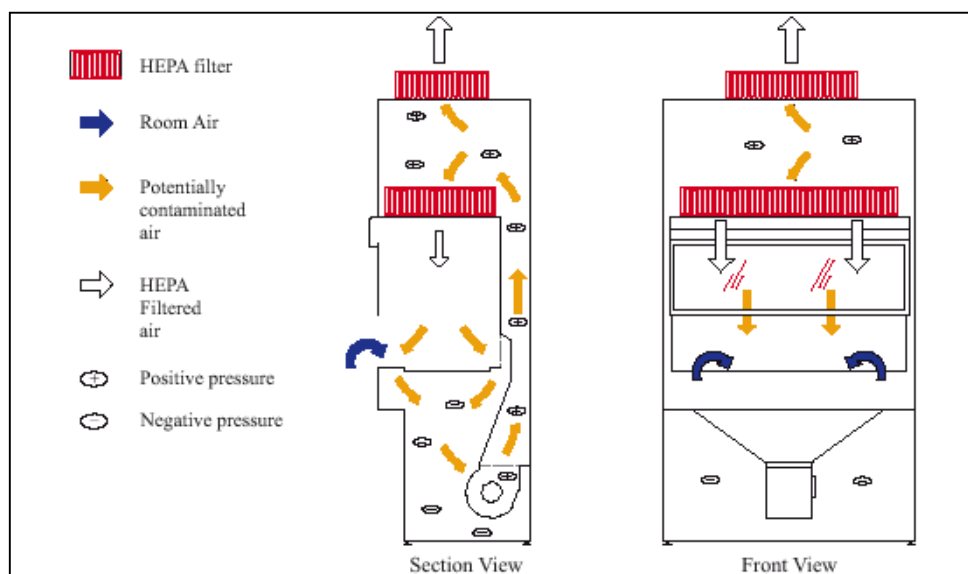
LAFH دارای دو نوع اصلی می باشد:

- افقی (Horizontal): فیلتر در صفحه ی مقابل قرار دارد و جریان هوا به طور افقی از سطح کار عبور می کند و از سمت کاربر خارج می شود.
- عمودی (Vertical): هوای خارج شده از صفحه ی فیلتر به صورت عمودی و از بالا به پایین جریان دارد و از کابین خارج نمی شود

کابین ایمن بیولوژیکی (Biological safety cabinet) از انواع LAFH عمودی می باشند و دارای انواع زیر است:

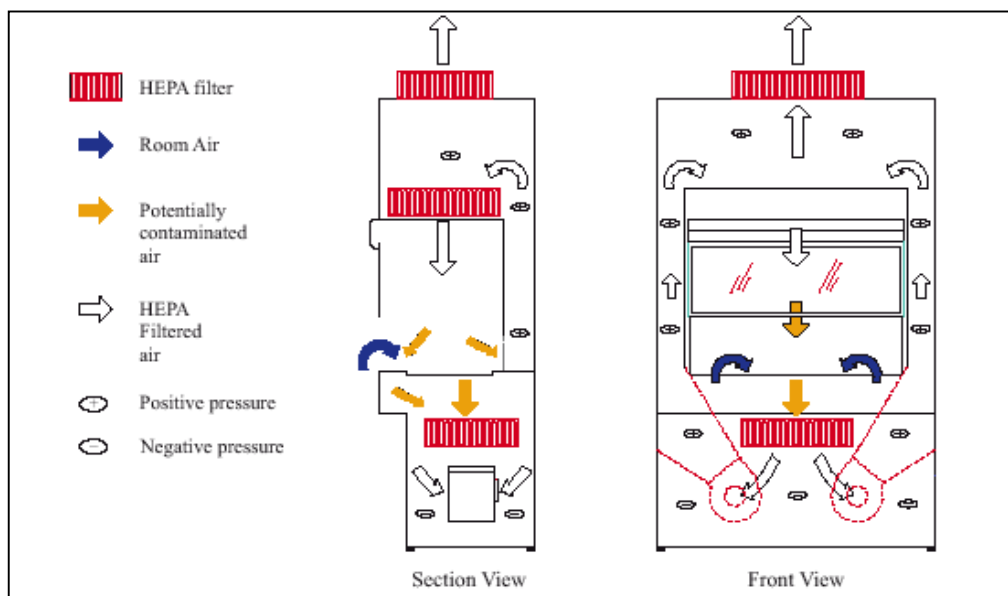
کلاس I: این مدل کابین از کاربر در برابر فرآورده محافظت می نماید اما فرآورده را از آلودگی های محیطی محافظت نمی کند. بنابراین جهت انجام آماده سازی استریل داروها مناسب نمی باشد.

کلاس II: این نوع حفاظت کامل از کارکنان، محیط و فرآورده را فراهم می آورد. کلاس II A و کلاس II B از انواع آن می باشند.

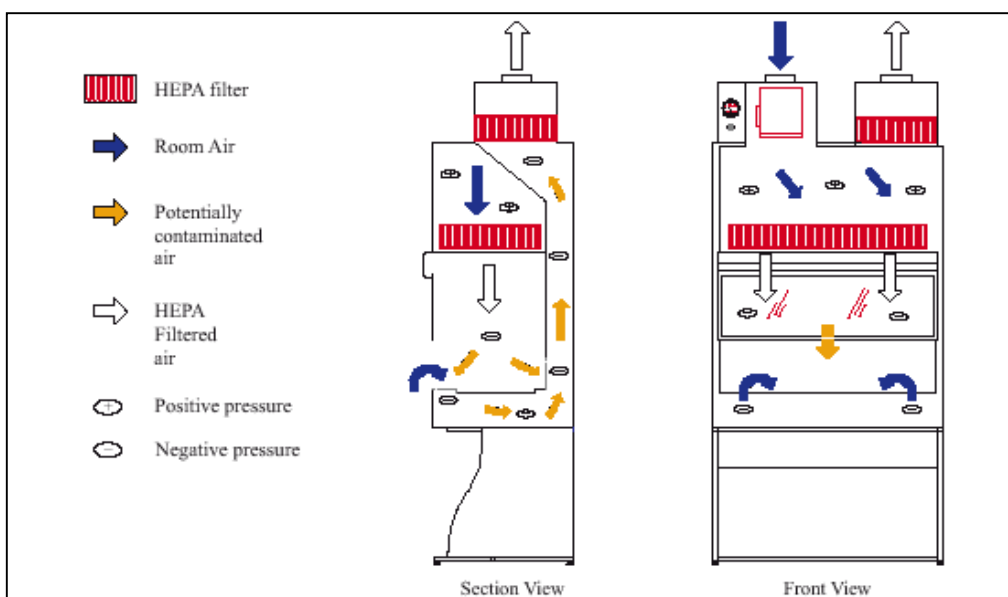


کابین ایمن بیولوژیک کلاس II A





کابین ایمن بیولوژیک کلاس II B1



کابین ایمن بیولوژیک کلاس II B2

کلاس III: این مدل به گونه ای طراحی گردیده است که بیشترین میزان محافظت از فرآورده و کارکنان در حال انجام کار با آن را فراهم می نماید. کابین کلاس III دارای پنجره ی کاملاً بسته می باشد که دستکش به آن متصل است. هوا از یک لایه فیلتر HEPA عبور کرده و به داخل محفظه ی آن راه پیدا می کند و برای خروج از دو لایه فیلتر HEPA عبور می کند. ورود و خروج وسایل به این کابین از طریق محفظه های خاص صورت می گیرد.



ایزولاتور:

یک محیط کنترل شده دارای دیوار، کف و سقف ثابت شده می باشد. ایزولاتورها نیز دارای پنجره ی کاملاً بسته هستند که دستکش به آن متصل است. ایزولاتورها مجهز به محفظه ی دارای airlock هستند که ورود و خروج مواد و تجهیزات آماده سازی به آن از طریق آن صورت می گیرد. در ایزولاتورها نیز صد در صد هوای درون کابین خارج می شود و وارد گردش مجدد نمی گردد. جهت آماده سازی داروهای سایتوتوکسیک از ایزولاتورهای دارای فشار منفی باید استفاده شود.

جهت آماده سازی داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک در صورت وجود اتاق تمیز باید از LAFH عمودی با حداقل کلاس IIB استفاده نمود. در غیر این صورت باید از ایزولاتور یا LAFH کلاس III در فضای معمول استفاده نمود.

ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای (و یا اقلام اداری) اداری و به ازای هر خدمت: (ذکر مبانی محاسباتی

تجهیزات مورد نیاز بر حسب بیمار و یا تخت): -----

عنوان تجهیزات	کاربرد در فرایند ارائه خدمت	متوسط عمر مفید تجهیزات	تعداد خدمات قابل ارائه در واحد زمان	متوسط زمان کاربری به ازای هر خدمت	امکان استفاده همزمان جهت ارائه خدمات مشابه و یا سایر خدمات
۱ هود کلاس ۲ از نوع وزش عمودی					
۲ قفسه بندی های داخل IV Room					
۳ دستگاه هواساز و خنک کننده					
۴ سیستم کامپیوتری جهت لیبیل و ثبت اطلاعات					
۵ لاگرمای و فشار					
۶ تجهیزات بسته بندی					



(ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت: -----

میزان مصرف (تعداد یا نسبت)	مدل / مارک های واجد شرایط (تولید داخل و خارج)	اقلام مصرفی مورد نیاز	
تولید داخل		بگ سرم دارای دو پورت در حجم های مختلف	۱
تولید داخل، وارداتی		سرنگ انسولین (۱ MI)، سرنگ ۵ MI، ۲۰ MI، ۵۰ MI یا ۶۰ MI	۴
تولید داخل، وارداتی		سرسوزن با سایز ۱۶ G تا ۱۹ G	۵
تولید داخل، وارداتی		ست سرم و Tube های انتقال	۶
تولید داخل، وارداتی		دستکش و پوشش (gown)، ماسک، روکش کفش و یا دمپایی	۷
تولید داخل، وارداتی		محلول های ضد عفونی کننده تجهیزات، سطوح و ویال های دارویی مانند اتیل الکل ۷۰ درصد و	۸
وارداتی		Spike جهت سهولت کشیدن حجم داروهای محلول از ویال آنها به داخل سرنگ	۹
وارداتی		فیلترهای سوزنی و یا دیسکی برای صاف کردن مایعات و محلول قبل از ورود محلول نهایی و یا بر سر راه ست سرم و قبل از ورود دارو به ورید بیمار در دو سایز ۱،۲ میکرونی و ۰،۲ میکرونی	۱۰
		پمپ حجم های بزرگ	۵
		بشر داخل هود	۶
		سطلهای زباله جهت جمع آوری زباله های معمولی	۷
		سطلهای زباله مخصوص اشیاء تیز و برنده	۸
		سطلهای زباله مخصوص داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک	۹

میزان مصرف کلیه موارد ذکر شده بر حسب تعداد داروهای ساخته شده و حجم آنها برای هر بیمار متغیر می باشد.

(ی) عنوان خدمات درمانی و تشخیص طبی و تصویری جهت ارائه هر واحد خدمت: (به تفکیک قبل، بعد و حین

ارائه خدمت مربوطه در قالب تأیید شواهد جهت تجویز خدمت و یا پایش نتایج اقدامات):

عنوان خدمت پارا کلینیکی	تخصص صاحب صلاحیت جهت تجویز	شناسه فنی خدمات	تعداد مورد نیاز	قبل، حین و یا بعد از ارائه خدمت (با ذکر بستری و یا سرپایی بودن)
۱				



ک) ویزیت یا مشاوره های لازم جهت هر واحد خدمت: (سرپایی و بستری):-----

نوع ویزیت/مشاوره تخصصی مورد نیاز	تعداد	سرپایی / بستری
۱		

ل) اندیکاسیونهای دقیق جهت تجویز خدمت: (ذکر جزئیات مربوط به ضوابط پاراکلینیکی و بالینی مبتنی بر

شواهد و نیز تعداد مواردی که ارائه این خدمت در یک بیمار، اندیکاسیون دارد):

تمامی نسخ حاوی داروهای سایتوتوکسیک جهت ساخت به واحد ساخت داروهای سایتوتوکسیک ارجاع داده می شوند.

م) دامنه نتایج مورد انتظار، در صورت رعایت اندیکاسیونهای مذکور: (ذکر دقیق جزئیات مربوط به علائم

پاراکلینیکی و بالینی بیماران و مبتنی بر شواهد):

در این واحد داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک تحت نظارت مستقیم دکتر داروساز به صورت آماده برای تزریق در اختیار بخش قرار می گیرد که با کنترل های چند مرحله ای در این شیوه ارائه خدمت، ایمنی بیمار به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد و احتمال بروز خطاهای دارویی به حداقل می رسد. همچنین با رعایت استانداردها در ساخت فراورده ایمنی کارکنان، فراورده و محیط فراهم می گردد.

ن) شواهد علمی در خصوص کنترال اندیکاسیونهای دقیق خدمت: (ذکر جزئیات مربوط به ضوابط پاراکلینیکی و

بالینی و مبتنی بر شواهد):

س) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۱ داروساز	دکترای عمومی داروسازی	۳۰ - ۴۰ دقیقه	حضور در تمام مراحل و انجام فرایند
* ۲ داروساز بالینی	دارای برد تخصصی بالینی	-	نظارت بر فرایند خدمت مرتبط با بیمار (در صورت حضور)

* در صورت حضور داروساز متخصص بالینی در بیمارستان و نظارت وی بر فرایند در امور مرتبط با بیمار (حضور یا

آنکال) قسمتی از بخش حرفه ای خدمت به ایشان تعلق می گیرد.



ع) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه: (مبتنی بر شواهد): -----

ف) حقوق اختصاصی بیماران مرتبط با خدمت :

ص) چه خدمات جایگزینی (آلترناتیو) برای خدمت مورد بررسی ، در کشورمان وجود دارد: -----

در حال حاضر به علت نبود استاندارد و فضای اتاق تمیز در کلیه بیمارستانها، پروسه ترکیب کردن و رقیق سازی داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک توسط پرستار و در فضای غیر استاندارد و بدون رعایت نکات فنی تخصصی لازم برای ساخت ایمن و بدون انجام مراحل مختلف فرایند به منظور تضمین کیفیت محصول نهایی و ایمنی بیمار انجام می شود.

ق) اولویت خدمت نسبت به سایر جایگزین ها، چگونه می باشد؟ (با ذکر مزایا و معایب مذکور از دیدگاه

بیماران (End User) و دیدگاه حاکمیتی نظام سلامت):

در تمامی دستورالعملهای معتبر در زمینه ساخت داروهای سیتو توکسیک و آنتی نئوپلاستیک ، انجام این خدمت توسط دکتر داروساز آموزش دیده و در فضای استاندارد تعریف شده است که با کنترل های چند مرحله ای در این شیوه ارائه خدمت، ایمنی بیمار به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد و احتمال بروز خطاهای دارویی به حداقل می رسد و از طرفی وجود شرایط استاندارد باعث کاهش خطر کار با این داروها ، کاهش آلودگی محیط و فراورده و حفظ ایمنی کارکنان می گردد.



References

۱. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, Chase JL, Bartel S, Patel JT. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Apr 15;72(8):e6-e35. doi: 10.2146/sp150001.
۲. Lea Knez, Raisa Laaksonen, Catherine Duggan Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation, *Radiol Oncol*. 2010 Dec;44(4):249-56. doi: 10.2478/v10019-010-0040-x. Epub 2010 Sep 22.
۳. Falck K, Grohn P, Sorsa M, et al: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1:1250-1251, 1979.
۴. Weisburger JH, Griswold DP, Prejean JD, Casey AE, Wood HB, Weisburger EK. The carcinogenic properties of some of the principal drugs used in clinical cancer chemotherapy. *Recent Results Cancer Res*. 1975;(52):1-17.
۵. Harris CC. The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer*. 1976 Feb;37(2 Suppl):1014-23.
۶. Chow L, Moore M, BCCA Division of Pharmacy. Aseptic and Safe Preparation of Cytotoxic Drugs - Procedures and Checklists. Vancouver, BC: BC Cancer Agency; ۱۹۹۵.
۷. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J. Occup. Environ. Med*. 1999 Aug;41(8):632-638.
۸. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. 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. *J. Epidemiol. Community Health* 1985 Jun;39(2):141-147.
۹. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. *J. Oncol. Pharm. Pract*. ۲۰۰۷;۱۳(۱):۱-۸۱. DOI: ۱۰.۱۱۷۷/۱۰۷۸۱۵۵۲۰۷۰۸۲۳۵۰.
۱۰. Labuhn K, Valanis B, Schoeny R, Loveday K, et al. Nurses' and pharmacists' exposure to antineoplastic drugs: findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests. *Cancer Nurs*. 1998 Apr;21(2):79-89.
۱۱. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Alert Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004 September;2004-165.
۱۲. ASHP Council on Professional Affairs. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006 15 Jun;63(12):1172-1191. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp050529>.
۱۳. Shortridge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs*. 1995 Dec;18(6):439-444.



۱۴. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J.Occup.Environ.Med. 1997 Jun;39(6):574-580.
۱۵. Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HE, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Scand.J.Work Environ.Health 2000 Apr;26(2):137-145.
۱۶. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, et al. 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.Pract. 2005 Jun;11(2):69-78.
۱۷. Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, White RE. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. Curr Oncol. 2015 Feb;22(1):e27-۳۷. PMID: ۱۰.۳۷۴۷/PMID.۲۱.۲۱۵۱.
۱۸. Roy B. Jones , Robert Frank and Terry Mass. Safe handling of chemotherapeutic agents: A report from the mount sinai medical center, A Cancer Journal for Clinicians, Volume 33, Issue 5, pages 258–263, September/October 1983



با تشکر از همکاری :

دکتر علی شهرامی، دکتر امیر احمد اخوان، حسن باقری، سعید معنوی، دکتر غلامحسین صالحی زلانی

دکتر سید موسی طباطبایی، عسل صفایی، دکتر علی خمسه، سلماز سادات نقوی الحسینی، دکتر مینا نجاتی

پروانه سادات ذوالفقاری، دکتر زهرا خیری، سوسن صالحی، مهر ناز عادل بحری، لیدا شمس، گیتی نیکو عقل، حوریه اصلانی

حامد دهنوی، دکتر محمد رضا ذاکری، معصومه سلیمانی منعم، مهرندا سلام زاده، سید جواد موسوی، افسانه خان آبادی ،

دکتر مجتبی نوحی

