

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

عنوان استاندارد:

تعیین دوزاژ مناسب دارویی

Therapeutic drug monitoring (TDM)

به سفارش:

اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی
دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

۱۳۹۳

تدوین کنندگان:

نام و نام خانوادگی	سمت
دکتر خیر الله غلامی	عضو کمیته راهبردی، رییس انجمن داروسازی بالینی ایران، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران
دکتر محمد عباس نظری	رییس KMU، عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی
دکتر شادی ضیایی	مسئول کمیته راهبردی، معاون فنی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی
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	عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران
دکتر جمشید سلام زاده	معاون غذا داروی دانشگاه شهید بهشتی، عضو بورد داروسازی بالینی دانشگاه شهید بهشتی
دکتر محمد رضا جوادی	عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران
دکتر رامین ابریشمی	عضو کمیته راهبردی، دبیر انجمن داروسازی بالینی، عضو هیئت علمی ارتش
دکتر محمد سیستانی زاد	عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی
دکتر فانک فهیمی	عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی، عضو بورد داروسازی بالینی
دکتر ملوک حاجی بابایی	عضو کمیته راهبردی، عضو هیئت علمی دانشگاه تهران
دکتر علیرضا حیاط شاهی	عضو کمیته راهبردی

ناظران ستاد وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر مجید داوری، دکتر آرمان زندی، دکتر آرمین شیروانی، مجید حسن قمی، دکتر عطیه صباغیان پی رو،

مینا نجاتی، دکتر مریم خیری، دکتر بیتا لشکری، عسل صفایی

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

توسعه جوامع و گسترش نظام های صنعتی در جهان، خصوصاً در دو سده اخیر و نیز توسعه ارتباطات و مبادلات تجاری موجب گردید که تقریباً تمام کشورهای جهان به منظور درک و برآورد شدن نیازها، به تدوین استاندارد و توسعه آن روی آورند. نیاز به تدوین استانداردها باعث شد تا همگان به ضرورت یک مرجع برای تدوین استانداردها، پی ببرند. در نظام های سلامت نیز مهمترین هدف نظام ارائه خدمات سلامت، تولید و ارائه محصولی به نام سلامتی است که ارائه مناسب و با کیفیت این محصول، نیازمند تدوین و به کارگیری شاخص و سنجه هایی برای تضمین ارتقای کیفیت خدمات در درازمدت می باشد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین استانداردهایی می باشد. استانداردها 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 از ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، نائل و به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین استانداردها، نظارت بر رعایت این استانداردها 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 استانداردهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و برقراری استانداردهای 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 سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، انجمن های علمی، تخصصی مربوطه، اعضای محترم هیات علمی در دانشگاه های علوم پزشکی، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که نقش موثری در تدوین استانداردهای ملی در خدمات سلامت داشته اند، تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود استانداردهای تدوین شده توسط دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت 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

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

انجام درست کارهای درست، متناسب با ارزش ها، مقتضیات و شرایط بومی کشور، رویکردی است که بدون شک سبب ارتقای مستمر کیفیت خدمات سلامت می گردد. از الزامات اصلی تحقق چنین اهدافی، وجود استانداردهایی مدون می باشد. استانداردهای مبتنی بر شواهد، عبارات نظام مندی هستند که سطح قابل انتظاری از مراقبت ها یا عملکرد را نشان می دهند. استانداردها چارچوب هایی را برای قضاوت در خصوص کیفیت و ارزیابی عملکرد ارائه کنندگان، افزایش پاسخگویی، تامین رضایت بیماران و جامعه و ارتقای پیامدهای سلامت، فراهم می کنند. بنابراین، ضرورت دارد تا به عنوان بخشی از نظام ارائه خدمات، توسعه یابند.

علی رغم مزایای فراوان وجود استانداردهای ملی و تاکید فراوانی که بر تدوین چنین استانداردهایی برای خدمات و مراقبت های سلامت در قوانین جاری کشور شده و اقدامات پراکنده ای که در بخش های مختلف نظام سلامت کشور صورت گرفته است؛ تا کنون چارچوب مشخصی برای تدوین استاندارد خدمات و مراقبت های سلامت در کشور وجود نداشته است.

با اقداماتی که از سال ۱۳۸۸ در دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی صورت گرفته، بستر و فرایند منظم و مدونی برای تدوین چنین استانداردهایی در سطح ملی، فراهم آمده است.

استانداردهای تدوینی پیش رو منطبق بر بهترین شواهد در دسترس و با همکاری تیم های چندتخصصی و با رویکردی علمی تدوین شده است. کلیه عباراتی که در این استانداردها، به کار گرفته شده است، مبتنی بر شواهد می باشد. امید است که با همکاری کلیه نهادها، زمینه اجرای چنین استانداردهایی، فراهم گردد.

لازم می دانم از همکاری های شایسته همکاران محترم در معاونت آموزشی، دفاتر نظارت و اعتباربخشی امور درمان، مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی و کلیه همکاران در دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه سلامت که تلاش های پیگیر ایشان نقش بسزایی در تدوین این استانداردها داشته است، تقدیر و تشکر نمایم.

دکتر محمد حاجی آقاجانی

معاون درمان

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

تعیین دوزاژ مناسب دارویی

Therapeutic drug monitoring (TDM)

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

از آنجائیکه خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در اثربخشی یک دارو نقش بسیار مهمی دارند، تعیین دوزاژ مناسب دارویی بر این اساس از خدمات مهم داروسازان بالینی می باشد. لذا بر این اساس TDM، به صورت تعیین دوزاژ دارویی مناسب برای هر بیمار با اندازه گیری مکرر غلظت پلاسمایی دارو تعریف می شود.

انجام TDM در مورد داروهایی که Therapeutic Index باریک داشته و احتمال under-dose یا over-dose شدن آنها زیاد است، اهمیت زیادی دارد. چراکه سطح درمانی ناکافی باعث می شود که درمان انجام نشده و مقاومت ایجاد شود و سطوح بالاتر از حد درمانی نیز می تواند سمیت و آسیبهای بافتی ایجاد کند.

غلظت یک دارو در خون تحت تاثیر عوامل مختلفی چون زمان، روش و دوز مصرفی دارو، زمانی که نمونه خونی تهیه می شود، شرایط نگه داری نمونه، دقت روشهای آنالیز و مدل‌های فارماکوکینتیک، داروهای همزمان و شرایط بالینی بیمار مانند نوع بیماری و کارکرد کبد و کلیه بیمار، قرار می گیرد. بنابراین داشتن یک برنامه منسجم و مشخص در این زمینه بسیار حیاتی می باشد.

برای رسیدن به این هدف پس از خونگیری در زمان مناسب (در مورد داروهای مختلف، متفاوت می باشد) نمونه به آزمایشگاه ارسال شده و پس از تعیین سطح سرمی دارو بر اساس شرایط بالینی بیمار، نوع بیماری، کارکرد کبد و کلیه، داروهای همزمان و میزان سطح سرمی مطلوب دارو برای دستیابی به بیشترین اثرات دارویی، با توجه به پارامترهای کینتیکی و دینامیکی دارو و مطالعات PK-PD انجام شده، با استفاده از فرمولهای مربوط به هر دارو، دوز دارو محاسبه می شود. پس از شروع دوز جدید و گذشت زمان کافی (در مورد هر دارو این زمان متفاوت می باشد) برای رسیدن غلظت سرمی به سطح درمانی، مجدداً از دارو سطح سرمی گرفته شده و براساس آن دوز دارو مجدداً تغییر داده شده یا به همان صورت ادامه پیدا می کند.

این عمل با هدف جلوگیری از سمیتهای دارویی و بهبود کارایی دارو - درمانی انجام می شود و با توجه به دانش داروساز بالینی در مورد خصوصیات کینتیکی - دینامیکی دارو و از طرف دیگر بیماریها و شرایط بالینی بیماران، مشاوره TDM و پیگیریهای مربوط به آن باید توسط کلینیکال فارماسیست انجام شود.

اقدامات قبل از شروع خدمت:

در ابتدا درخواست پزشک معالج جهت تعیین دوزاژ مناسب دارویی برای بیمار انجام می شود و سپس بر اساس صلاحدید داروساز بالینی بر اساس نوع داروی مصرفی فرایند آغاز می شود.

اقدامات در حین انجام خدمت: سپس بررسی شرح حال و سابقه بیمار، وضعیت بیمار در حال حاضر و داروهای مصرفی توسط

داروساز بالینی انجام می شود در ادامه دستور انجام آزمایش خون توسط داروساز بالینی داده می شود. پس از خونگیری در زمان مناسب (در مورد داروهای مختلف، متفاوت می باشد) نمونه به آزمایشگاه ارسال شده و پس از تعیین سطح سرمی دارو بر اساس شرایط بالینی بیمار، نوع بیماری، کارکرد کبد و کلیه، داروهای همزمان و میزان سطح سرمی مطلوب دارو برای دستیابی به بیشترین اثرات دارویی، با توجه به پارامترهای کینتیکی و دینامیکی دارو و مطالعات PK-PD انجام شده، با استفاده از فرمولهای مربوط به هر دارو، دوز دارو محاسبه می شود. پس از شروع دوز جدید و گذشت زمان کافی (در مورد هر دارو این زمان متفاوت

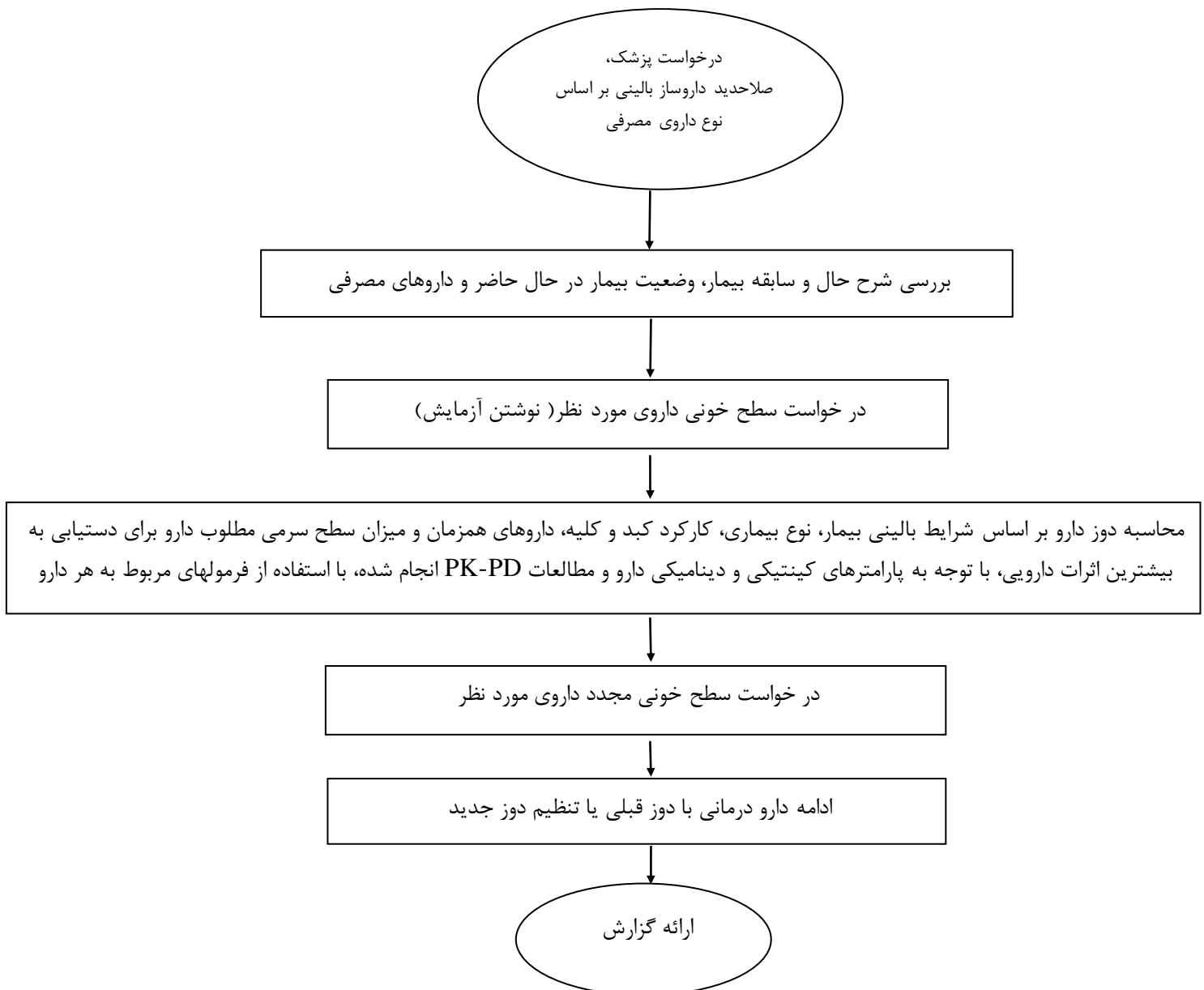
معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

می باشد) برای رسیدن غلظت سرمی به سطح درمانی، مجدداً از دارو سطح سرمی گرفته شده (درخواست مجدد آزمایش خون جهت تعیین سطح سرمی مناسب دارو) و براساس آن دوز دارو مجدداً تغییر داده شده یا به همان صورت ادامه پیدا می کند. متخصص داروسازی بالینی می بایست گزارش انجام اقدامات در مرحله نخست و سایر مراحل پی گیری مجدد سطح سرمی خون را با ثبت مهر و امضا انجام دهد.

اقدامات بعد از انجام خدمت: بررسی های مجدد سطح خونی داروی مورد نظر (نوشتن آزمایش) و تهیه دگزارش آنها.

ج) طراحی گام به گام فلوجارت ارائه خدمت:



معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

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):

کلیه پزشکان متخصص و فوق تخصص.

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):

متخصصین داروسازی بالینی

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

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):

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	انواع مارک های واجد شرایط	شناسه فنی	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

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

مدل / مارک های واجد شرایط (تولید داخل و خارج)	میزان مصرف (تعداد یا نسبت)	اقلام مصرفی مورد نیاز	

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

(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 پاراکلینیکی	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 تعیین سطح سرمی دارو	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	Serum drug level	بر حسب مدت مصرف دارو	
۲ آلومین	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	Albumin	بر حسب مدت مصرف دارو	
۳ کراتینین	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	Creatinine	بر حسب مدت مصرف دارو	
۴ ازت - اوره خون	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	BUN	بر حسب مدت مصرف دارو	
۵ آنزیم کبدی	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	ALT	بر حسب مدت مصرف دارو	
۶ آنزیم کبدی	پزشک معالج یا کلینیکال فارماسیست	AST	بر حسب مدت مصرف دارو	

کلیه آزمایشات به جهت تعیین دوزاژ دارویی و پس از آن به جهت مونیتورینگ انجام می شود. با توجه به داروهای مصرفی بیمار، این خدمت هم در مورد بیماران بستری و هم در مورد بیماران سرپایی قابل انجام است.

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

نوع ویزیت/مشاوره تخصصی مورد نیاز	تعداد	سرپایی / بستری
۱ پس از تعیین دوزاژ دارویی اولیه نیاز به ویزیت های بعدی به جهت گرفتن سطح خونی مجدد و بررسی وضعیت بالینی و آزمایشات بیمار می باشد.	بررسی مرتب تا زمان مصرف دارو	بستری و سرپایی

(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):

Indications for therapeutic drug monitoring include:

- There is an experimentally determined relationship between plasma drug concentration and the pharmacological effect.
- Knowledge of the drug level influences management.
- There is narrow therapeutic window
- There are potential patient compliance problems.
- The drug dose cannot be optimized by clinical observation alone.

چنانچه بین غلظت پلاسمایی دارو و اثرات فارماکولوژیک آن اثرات اثبات شده ای وجود داشته باشد، اگر سطح خونی دارو در کنترل بیماری تأثیر داشته باشد، چنانچه دارو پنجره درمانی باریکی داشته باشد، از نظر میزان پذیرش بیماران مشکلی وجود داشته باشد و دوز دارو تنها با مشاهده علائم بالینی بیمار قابل ارزیابی و تنظیم نباشد. اگر بیمار تحت درمان با حداقل یکی از داروهای زیر باشد:

معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

Bronchodilators: Theophylline, Caffeine

Antibiotics: Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin, Amikacin, Vancomycin

Immunosuppressants: Cyclosporine, Everolimus, Mycophenolic Acid, Tacrolimus, Sirolimus

Antineoplastics: Methotrexate

Antiepileptic Drugs: Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Valproate, Ethosuximide, Primidone

Antiarrhythmic Drugs: Digoxin, Disopyramide, Lidocaine, Procainamide, N-acetylprocainamide, Quinidine

Antimaniacs: Lithium

Antidepressants: TCAs

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

پاراکلینیکی و بالینی بیماران و مبتنی بر شواهد):

در صورت انجام این فرایند به صورت صحیح و مرتب انتظار می رود:

۱. از سمیت دارویی جلوگیری شود،

۲. حداکثر کارایی از دارو-درمانی گرفته شود،

۳. مقاومت‌های دارویی کاهش پیدا کرده و درکل outcome بیماران بهتر شود.

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

بالینی و مبتنی بر شواهد):

(س) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

۳۰ دقیقه

عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۱	داروسازی بالینی	متخصص	۳۰ دقیقه
			پس از تعیین سطح سرمی دارو براساس شرایط: بالینی بیمار، نوع بیماری، کارکرد کبد و کلیه، داروهای همزمان و میزان سطح سرمی مطلوب دارو برای دستیابی به بیشترین اثرات دارویی، با توجه به پارامترهای کینتیکی و دینامیکی دارو و مطالعات PK-PD انجام شده، با استفاده از فرمولهای مربوط به هر دارو، دوز دارو محاسبه می شود. پس از شروع دوز جدید و گذشت زمان کافی (در مورد هر دارو این زمان متفاوت می باشد) برای رسیدن غلظت سرمی به سطح درمانی، مجدداً از دارو سطح سرمی گرفته شده و براساس آن دوز دارو مجدداً تغییر داده شده یا به همان صورت ادامه پیدا می کند.



معاونت درمان

کارگروه تدوین شناسنامه و استاندارد خدمات

- 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: -----
- 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): -----

References:

1. Basic Clinical Pharmacokinetics, Michael E. Winter , 2011
2. www.siemens.com/diagnostics. Therapeutic Drug Monitoring (TDM), An Educational Guide, 2009
3. *Khalili H, Gholami Kh, Hajjabdalbashi M, Sairafipour Z.* Vancomycin drug utilization evaluation (DUE) in infectious disease ward of Imam Khomeini hospital. *TUMJ, March 2007; 65(12): 64-68*
4. *Jennifer H Martin, Ross Norris, Michael Barras, Jason Roberts, Ray Morris, Matthew Doogue, Graham RD Jones.* Guidelines Review: Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Clin Biochem Rev Vol 31 February 2010*