



تاریخ: ۱۴۰۳/۰۵/۱۵

شماره: ۲۸/۳۶/۲۰۲۳۴۵

پیوست: ندارد

۱۱:۳۹

رئیس محترم مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، ولایت، کوثر، رجایی، قدس، ۲۲ بهمن

رئیس محترم بیمارستان شهدا

سرپرست محترم بیمارستان رحیمیان، شفا، امیرالمومنین (ع)

رئیس محترم بیمارستان تامین اجتماعی رازی، ناکستان

رئیس محترم بیمارستان خصوصی دهخدا، پاستور، مهرگان، ولیعصر آبیگ

رئیس محترم سازمان نظام پزشکی قزوین، البرز، ناکستان، آبیگ، بوئین زهرا

با سلام و احترام

به پیوست نامه شماره ۴۴۰۰/۱۰۱۰۱/۱۳۰۳/۰۵/۱۳ تاریخ ۱۴۰۳/۰۵/۱۳ معاون محترم درمان وزارت متبوع در خصوص ابلاغ راهنمای تجویز داروی بوسولفان، جهت استحضار ارسال می‌گردد. ضمناً دستیابی به راهنمای مذکور از طریق پورتال معاونت درمان به آدرس ذیل امکان پذیر می‌باشد.

استانداردهای دارو / استانداردها و راهنماهای بالینی / دسترسی سریع / vct.qums.ac.ir

دکتر عبدالله کشاورز
معاون درمان دانشگاه

رونوشت:

۱. مدیر کل محترم بیمه سلامت استان، جهت استحضار
۲. سرپرست محترم مدیریت درمان تامین اجتماعی استان، جهت استحضار
۳. مدیر کل محترم تامین اجتماعی نیروهای مسلح استان، جهت استحضار



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

بسمه تعالی

شماره ۴۰۰/۱۰۱۰۱
تاریخ ۱۴۰۳/۰۵/۱۳
پوست دارد

روسای محترم کلیه دانشگاهها / دانشکده های علوم پزشکی کشور

جناب آقای دکتر میرهاشم موسوی

مدیرعامل محترم سازمان تامین اجتماعی

جناب آقای دکتر محمد مهدی ناصحی

مدیرعامل محترم سازمان بیمه سلامت

جناب آقای دکتر محمد رئیس زاده

رئیس کل محترم سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

جناب آقای دکتر عباس مسجدی آرانی

رئیس محترم سازمان پزشکی قانونی کشور

جناب آقای دکتر حمیدرضا امیر احمدی

مدیرعامل محترم سازمان خدمات درمانی نیروهای مسلح

جناب آقای دکتر سیدحیدر محمدی

معاون محترم وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو

موضوع: ابلاغ راهنمای تجویز داروی بوسولفان

با سلام و احترام؛

همانگونه که مطلع می‌باشید یکی از راهکارهایی که برای پیشگیری از افزایش هزینه‌های درمان و تحمیل بار اقتصادی سنگین به نظام سلامت و جامعه در کشورهای مختلف مورد توجه است تدوین و نشر راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد است که به عنوان یکی از محورهای برنامه جامع عدالت، تعالی و بهره‌وری در آموزش علوم پزشکی نیز مورد توجه می‌باشد. در همین راستا معاونت درمان تدوین محصولات دانشی را (راهنمای بالینی، استاندارد، پروتکل و ...) با اولویت خدمات پر تواتر، دارای پوشش بیمه‌ای، هزینه (خدمات، تجهیزات) با حضور جمعی از اساتید حوزه های مختلف، در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل و سیاستگذاری و برنامه ریزی این امر را عهده دار شده است. لذا در راستای پویا سازی ارائه خدمات پزشکی و اجرایی نمودن بر مبنای بند ۵ و ۸-۱ سیاستهای کلی سلامت و ماده ۷۴ قانون برنامه ششم توسعه کشور، مبنی بر اجازه تجویز خدمات و انجام خرید راهبردی سازمان های بیمه گر بر اساس دستورالعمل ها و



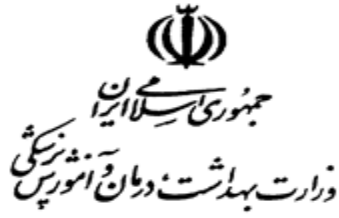
راهنماهای بالینی توسط وزارت بهداشت «راهنمای تجویز داروی بوسولفان» به تصویب رسیده و از تاریخ ابلاغ لازم اجرا است.

بدیهی است ضمن تاکید بر ارائه خدمت در چارچوب استانداردهای مورد تائید وزارت متبوع، اعلام می گردد دانشگاه/ دانشکده، انجمن ها و سازمان نظام پزشکی میبایست از این محصولات در آموزش های بازآموزی استفاده و سازمان های بیمه گر نیز بر اساس محصولات دانشی اقدام به خرید راهبردی نمایند. امید است با بهره مندی از تلاش جمعی و اطلاع رسانی در این زمینه، شاهد تحولی جدی در حوزه استقرار و بکارگیری راهنماها به منظور ارتقای کیفیت خدمات و کاهش هزینه های غیر ضروری باشیم.

لازم به ذکر است راهنمای تجویز داروی مذکور از طریق تارنمای معاونت درمان به آدرس

<http://medcare.behdasht.gov.ir> در دسترس می باشد.

دکتر سعید کریمی
معاون درمان



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

بوسولفان

BUSULFAN

تابستان ۱۴۰۳

تنظیم و تدوین:

دکتر لیلا مودب شعار

دکتر خاطره موسوی فاطمی

دکتر نسرين بیات

دکتر خاطره بابایی

خانم مهري احمدی

دکتر امیر علی حمیدیه

دکتر مریم بهفر

خانم لیلا حجازی پور

خانم حمیده کیگانی

آقای دکتر حمیدیه

خانم دکتر بهفر

آقای دکتر واعظی

دکتر امیر اله وردی

با همکاری کمیته مشورتی تشخیص و درمان سرطان معاونت درمان:

دکتر پرستو حاجیان

دکتر سید اسدالله موسوی

دکتر حجت الله شهبازیان

دکتر ملیحه دیانی

دکتر نگین فرشچیان

دکتر داریوش مسلمی

دکتر محسن وکیلی صادقی

دکتر شراره سیفی

دکتر حمیدرضا احدی

دکتر محمد معینی نوده

دکتر کامبیز نوین

دکتر محدثه شاهین

با همکاری:

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

تأیید به نهایی:

دکتر ابوالقاسمی دبیر بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر امامی فوق تخصصی خون و سرطان بالغین و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر فرانش دیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

دکتر رنجبر فوق تخصص خون و سرطان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده ریسی گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت



بسمه تعالی
راهنمای تجویز داروی بوسولفان

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو
بوسولفان	بستری و سرپایی	فوق تخصص خون و سرطان	Bone marrow transplantation پیوند مغز استخوان در ترکیب با سیکلوفسفامید به عنوان یک رژیم آماده سازی قبل از پیوند سلول های پیش ساز خونساز آلوتنیک	حساسیت به دارو وجود نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی در بیماران با سابقه حساسیت به هر یک از اجزای بوسولفان منع مصرف دارد. این دارو به عنوان یک داروی سرکوب گر مغز استخوان برای رژیم آماده سازی پیوند می باشد و باعث نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می گردد. همزمان استفاده با داروی پنتوستادین منع مصرف دارد.	داخل وریدی: بوسولفان در ترکیب با سیکلوفسفامید به عنوان یک رژیم آماده سازی قبل از پیوند مغز استخوان یا سلول های پیش ساز خون ساز تجویز می شود. برای بیماران با وزن بیش از ۱۲ کیلوگرم، دوزهای توصیه شده عبارتند از: • دوز دارو بسته به پروتکل درمانی متفاوت است.
			Refractory CLL & ALL		

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	انديکاسيون	کنترا انديکاسيون	دوز و تواتر مصرف دارو
			درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن مقاوم، درمان salvage لوسمی حاد مقاوم به درمان		
	سرپایی و بستری	فوق تخصص خون و سرطان	بوسولفان بصورت OFF LABEL در درمان بیماران پلوی سیتی ورا یا ترومیوسیتوز اسنشیال که بالا و مساوی ۶۰ سال هستند و به کلیه درمان ها مقاوم می باشند، استفاده می شود.	حساسیت به دارو وجود نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی در بیماران با سابقه حساسیت به هر یک از اجزای بوسولفان منع مصرف دارد. این دارو به عنوان یک داروی سرکوب گر مغز استخوان برای رژیم آماده سازی پیوند می باشد و باعث نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می گردد. -همزمان استفاده با داروی پنتوستادین منع مصرف دارد.	به شکل خوراکی ۲ تا ۴ میلی گرم در روز. در پلاکت زیر ۲۰۰۰۰۰ یا گلبول سفید زیر ۳۰۰۰ قطع شود.

توصیه ها:

- شایع ترین پیامد جدی درمان با بوسولفان در دوز و برنامه درمان توصیه شده، سرکوب طولانی مدت مغز استخوان و خونسازی است که در همه بیماران رخ می دهد.
- گرانولوسیتوپنی شدید، ترومبوسیتوپنی، کم خونی یا هر ترکیبی از آنها ممکن است ایجاد شود.
- شمارش کامل سلولهای خون، از جمله گلبول های سفید و شمارش کمی پلاکت ها به صورت روزانه در طول درمان و تا زمان انجام پیوند انجام شود.
- تعداد مطلق نوتروفیل ها در میانگین ۱۳ روز پس از پیوند آلوژنیک زمانی که از G-CSF استفاده شود بهبود می یابد.
- ترومبوسیتوپنی در بیماران در ۶-۵ روز پس از شروع درمان با بوسولفان و کم خونی (هموگلوبین کمتر از ۸،۰ گرم در دسی لیتر) در ۶۹ درصد بیماران رخ می دهد.
- در صورت لزوم از پروفیلاکسی آنتی بیوتیک و تزریق فرآورده پلاکت و گلبول های قرمز استفاده شود.
- تشنج در بیمارانی که بوسولفان خوراکی با دوز بالا دریافت می کنند شایع است. قبل از درمان با بوسولفان، درمان با فنی توئین/لوتیراستام یا هر درمان پیشگیری کننده ضد تشنج جایگزین دیگری (مانند بنزودیازپین ها، والپروئیک اسید یا لوتیراستام) را آغاز شود. هنگام تجویز دوز توصیه شده از بوسولفان به بیمارانی که سابقه تشنج یا ضربه به سر دارند یا سایر داروهای بالقوه صرع زا دریافت می کنند احتیاط گردد.
- دفع مناسب بوسولفان از بدن رابطه مستقیم با محاسبه دوز این دارو بر اساس وزن ایده آل بدن می باشد. دوز بوسولفان بر اساس وزن واقعی بدن، وزن ایده آل بدن یا سایر عوامل می تواند تفاوت قابل توجهی در کلیرانس این دارو در بین بیماران لاغر، نرمال و چاق ایجاد کند.
- وزن ایده آل بدن (IBW) را به صورت زیر محاسبه کنید (قد بر حسب سانتی متر و وزن بر حسب کیلوگرم):
- IBW مردان (کیلوگرم) = $۵۰ + ۰/۹۱ \times (\text{قد بر حسب سانتی متر} - ۱۵۲)$
- IBW زنان (کیلوگرم) = $۴۵ + ۰/۹۱ \times (\text{قد بر حسب سانتی متر} - ۱۵۲)$
- برای بیماران چاق یا چاق شدید، دوز بوسولفان را بر اساس وزن ایده آل تعدیل شده بدن (AIBW) محاسبه می شود که عبارتست از:
- $$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.25 \times (\text{actual weight} - \text{IBW})$$
- رژیم پیشنهادی بوسولفان در بیماران اطفال بر اساس محاسبه ABW بوده و به شرح زیر می باشد.

AB W	<9kg	9-<16kg	16-23kg	>23-34kg	>34kg
Dose	1mg/kg/dose	1/2mg/kg/dose	1/1mg/kg/dose	%95mg/kg/dose	%8mg/kg/dose

در بیماری آنمی فانکونی - داروی بوسولفان با دوز 2%mg/kg/dose هر ۶ ساعت به صورت خوراکی تجویز می شود.

بیمارانی که قبلاً پرتودرمانی، سه دوره یا بیشتر شیمی درمانی شده اند، یا سابقه پیوند سلول های خونساز قبلی داشته اند، ممکن است با دوز و رژیم توصیه شده بوسولفان در معرض خطر ابتلا به HVOD باشند. به همین منظور سطح ترانس آمینازها، آلکالین فسفاتاز و بیلی روبین سرم به صورت روزانه و تا روز ۲۸ پس از پیوند می بایست کنترل شود تا سمیت کبدی که ممکن است نشانه شروع HVOD باشد شناسایی شود.

تامپوناد قلبی در کودکان مبتلا به تالاسمی (۸/۴۰ یا ۲٪ در یک سری) که دوزهای بالایی از بوسولفان خوراکی و سیکلوفسفامید را به عنوان رژیم آماده سازی پیوند سلول های پیش ساز خون ساز دریافت کرده اند، گزارش شده است. درد شکم و استفراغ قبل از تامپوناد در اکثر بیماران شایع بوده. علائم و نشانه ها تحت نظر قرار گیرد و در صورت مشکوک بودن به تامپوناد قلبی فوراً اقدامات درمانی آغاز گردد.

سرکوب تخمدان و آمنوره در زنان پیش از سن یائسگی و عقیمی، آزواسپرمی و آتروفی بیضه در مردان متعاقب تجویز بوسولفان گزارش شده است.

مصرف همزمان این دارو با واکسن ۳ ظرفیتی و یا ۴ ظرفیتی آنفلوآنزا منع مصرفی نسبی دارد.

مصرف همزمان این دارو با داروی توفاسیتینیب منع مصرف نسبی دارد.

شرایط تجویز:

دوز دارو و مدت زمان درمان و/یا فواصل درمانی به اندیکاسیون درمانی، طرح درمان، وضعیت سلامت عمومی بیمار و عملکرد اعضای بدن و نتایج پایش آزمایشگاهی (به ویژه نظارت بر شمارش کامل سلول های خونی) بستگی دارد.

از ست انفوزیون با حداقل حجم نگهداری باقیمانده (۲-۵ سی سی برای بزرگسال و ۱-۳ سی سی برای اطفال) برای تجویز بوسولفان استفاده شود.

برای تزریق وریدی، بوسولفان با استفاده از سرنگ، حجم مناسب بر اساس دوز تجویز شده جهت بیمار، از محلول غلیظ اولیه به طور آسپتیک و زیر هود لامینار کشیده شده و به حجم مناسب (۱۰ برابر حجم محلول غلیظ اولیه مورد نیاز بیمار) از کلرید سدیم ۰.۹٪ یا محلول دکستروز ۵ درصد در کیسه سرم یا سرنگ افزوده شود تا به غلظت تقریبی ۰/۵ میلی گرم در میلی لیتر رسانده شود (و یا به آرامی چرخانده شود تا دارو کاملاً حل شود).

- بطور مثال روش محاسبه برای رقیق سازی دارو جهت یک بیمار با وزن ۷۰ کیلوگرم به شرح ذیل می باشد:
- میلی لیتر ۹/۳ = میلی گرم در میلی لیتر (۶) ÷ کیلوگرم وزن بیمار (۷۰) × میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۰/۸)
- در نتیجه برای تهیه محلول نهایی برای انفوزیون، ۹،۳ میلی لیتر بوسولفان را به همراه ۹۳ میلی لیتر نرمال سالین یا محلول دکستروز ۵ درصد به حجم نهایی ۱۰۲،۳ میلی لیتر رسانده شود.
- تنظیم دوز دارو اساس دستورالعمل های نظارت بر دارو درمانی برای اندازه گیری AUC بوسولفان در دوز ۱ و فرمول تنظیم دوزهای بعدی برای دستیابی به AUC مورد نظر (۱۱۲۵ میکرومولار در دقیقه) در زیر ارائه شده است.

$$\text{Adjusted dose (mg)} = \text{Actual Dose (mg)} \times \text{Target AUC } (\mu\text{M}\cdot\text{min}) / \text{Actual AUC } (\mu\text{M}\cdot\text{min})$$

- به عنوان مثال، اگر بیمار دوز ۱۱ میلی گرم بوسولفان دریافت کرده باشد و اگر AUC مربوطه اندازه گیری شده ۸۰۰ میکرومولار در دقیقه باشد، برای AUC هدف ۱۱۲۵ میکرومولار در دقیقه، دوز میلی گرم هدف این خواهد بود:
- $\text{mg dose} = 11 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{M}\cdot\text{min} / 800 \mu\text{M}\cdot\text{min} = 15.5 \text{ mg}$
- تمام مراحل آماده سازی مستلزم رعایت دقیق تکنیک های آسپتیک و دستورالعمل تهیه داروهای سایتوتوکسیک است، ترجیحاً از یک هود مخصوص آماده سازی داروهای شیمی درمانی با جریان آرام عمودی و پوشیدن دستکش و لباس محافظ الزامیست.
- بوسولفان حل شده هرگز به یک کیسه یا سرنگ با حجم زیاد که فاقد نرمال سالین یا D5W است، انتقال داده نشود. همیشه بوسولفان به رقیق کننده اضافه شود نه رقیق کننده را به بوسولفان و با چند بار معکوس کردن کاملاً محلول نهایی مخلوط شود.
- برای تجویز محلول بوسولفان رقیق شده باید از پمپ های تزریق استفاده شود. شدت جریان پمپ را طوری تنظیم کنید که کل دوز تجویز شده بوسولفان را در مدت دو ساعت تزریق نماید. قبل و بعد از هر انفوزیون، کاتتر را با تقریباً ۵ میلی لیتر کلرید سدیم ۰،۹٪، یا دکستروز ۵٪، شستشو داده شود. تجویز همزمان با محلول داخل وریدی دیگری با سازگاری ناشناخته انفوزیون توصیه نمی شود.
- بوسولفان با پلی کربنات ناسازگار است بنابراین هیچ کدام از اجزای تزریق نباید حاوی پلی کربنات باشند.
- هشدار: انفوزیون سریع بوسولفان آزمایش نشده و توصیه نمی شود.
- ایتراکونازول کلیرانس بوسولفان را تا ۲۵٪ کاهش می دهد و ممکن است در برخی بیماران AUC بیش از ۱۵۰۰ میکرومولار در دقیقه ایجاد کند. فلوکونازول (۲۰۰ میلی گرم) همراه با BUSULFEX استفاده شده است.
- فنی توئین پاکسازی بوسولفان را تا ۱۵ درصد یا بیشتر افزایش می دهد که احتمالاً به دلیل القای گلوکاتیون-S-ترانسفراز است.

- از آنجایی که بوسولفان از طریق کونژوگه با گلوکاتایون از بدن دفع می شود، استفاده از استامینوفن قبل از (کمتر از ۷۲ ساعت) یا همزمان با بوسولفان ممکن است منجر به کاهش کلیرانس بوسولفان بر اساس خاصیت شناخته شده استامینوفن برای کاهش سطح گلوکاتایون در خون و بافت ها شود.
- جمع آوری نمونه خون برای تعیین AUC
- AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$) را بر اساس نمونه های خون جمع آوری شده در مقاطع زمانی زیر محاسبه می شود:
- برای دوز اول : ۲ ساعت (پایان انفوزیون)، ۴ ساعت و ۶ ساعت (بلافاصله قبل از تجویز برنامه ریزی شده بعدی). زمان واقعی نمونه برداری باید ثبت شود.
- برای دوزهای غیر از دوز اول: قبل از تزریق (پایه)، ۲ ساعت (پایان انفوزیون)، ۴ ساعت و ۶ ساعت (بلافاصله قبل از تجویز برنامه ریزی شده بعدی)
- محاسبات AUC بر اساس کمتر از سه نمونه مشخص شده ممکن است منجر به تعیین نادرست AUC شود.
- برای هر نمونه خون برنامه ریزی شده، یک تا سه میلی لیتر خون در لوله های Vacutainer® هپارینیزه شده جمع آوری شود. نمونه های خون باید بلافاصله پس از جمع آوری روی یخ مرطوب گذاشته شوند و در مدت یک ساعت (در دمای ۴ درجه سانتی گراد) سانتریفیوژ شوند. پلاسما که در لوله های ذخیره سازی کریویوال مناسب برداشت می شود، باید بلافاصله در دمای ۲۰ - درجه سانتیگراد منجمد شود. تمام نمونه های پلاسما باید در حالت منجمد (یعنی روی یخ خشک) به آزمایشگاه برای تعیین غلظت بوسولفان پلاسما ارسال شوند.
- محاسبه AUC
- محاسبات AUC داروی بوسولفان با استفاده از دستورالعمل های زیر و فرمول استاندارد فارماکوکینتیک مناسب انجام شود:
 - نحوه محاسبه AUC دوز اول:

$$\text{Dose 1 AUC}_{\infty} \text{ Calculation: } \text{AUC}_{\infty} = \text{AUC}_{0-6\text{hr}} + \text{AUC}_{\text{extrapolated}}$$

- در این فرمول AUC 0-6hr باید با استفاده از قانون دوزنقه ای خطی تخمین زده شود و برون یابی AUC را می توان با در نظر گرفتن نسبت غلظت بوسولفان در ساعت ۶ و سرعت ثابت حذف نهایی، λ_z محاسبه کرد. λ_z می بایست از مرحله حذف نهایی غلظت بوسولفان در مقابل منحنی زمان محاسبه شود. غلظت بوسولفان قبل از دوز "۰" باید در نظر گرفته شود و در محاسبه AUC استفاده شود.
- اگر AUC بعد از دوز ۱ ارزیابی شود، AUC_{ss} حالت پایدار (AUC_{0-6hr}) باید از غلظت های پایین، ۲ ساعت، ۴ ساعت و ۶ ساعت با استفاده از قانون دوزنقه ای خطی تخمین زده شود.
- اگر AUC بعد از دوز ۱ ارزیابی شود، AUCs حالت پایدار (AUC_{0-6hr}) باید از غلظت های پایین، ۲ ساعت، ۴ ساعت و ۶ ساعت با استفاده از قانون دوزنقه ای خطی تخمین زده شود

