

الله أكبر

۱۲۹۳۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی نحوه تجویز و مصرف داروهای استرپتوکیناز و ایمونوگلوبولین داخل

وریدی در بیمارستان افضلی پور کرمان در سال ۱۳۸۸

توسط :

مهدیه محرم خانی

به راهنمایی :

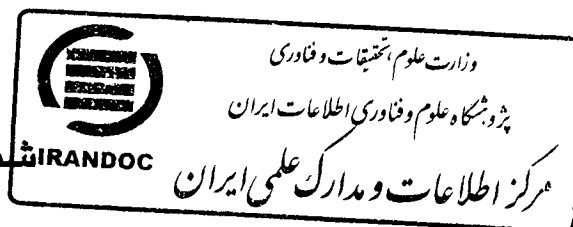
دکتر سید مجتبی سهروردی

استاد مشاور:

دکتر علی اسدی پور

۱۳۸۹/۱۰/۱۲

شماره پایان نامه : ۵۶۹



تابستان ۱۳۸۹

۱۴۹۶۵۱

بسم الله الرحمن الرحيم

بار الہی

بر آستان سگوه و قدرت پیشانی بندگی بر خاک می نهم:

سکبار و آسوده با تو می گویم

که بادوست گفتن شرط وفاست و وحشت از جان راندن نشان صفاست

آنچه یارندارم به دیگران چون راز بگویم بر آستان امن توبه آوازی گویم

پس مرا آن تمناعطا کن که از توقف تو را بخواهم و بس.

تقدیم به:

خوبان بی‌سرایه‌ای که ترجمان‌حاکمی عشق آسمانی‌اند.

پدر و مادر عزیزم

دو فرشته دل‌سوز و مهربانی که دریای محبتشان را کرانه نیست، گرمی قلم از گرمی دستان نواز شکرشان و سربایه‌های

جاودان زندگی‌ام وجودناز نیشان است. بردستان پاک و پر مهرشان بوسه می‌زنم.

تقدیم به:

فرزانه خواهر مهربان و دوست داشتنی‌ام و همسر مهربانش احمد

و برادران عزیزم محسن و فرید

بهترین‌های زندگی‌م که در رخسای وجودم زفرمه کردند هر آنچه از بهر ای و بهدلی بود. وجودشان یادآور زیباترین

حاطرات کودکی و نوجوانی و همرایشان امید آینده روشن من است، تجلی‌گاه آرزوهایم آینده روشن آنهاست.

تقدیم بہ:

عزیز ترین دوستانم درودوی ۸۳

حکیم، ندا، حوریه، زینب، سعیدہ، فردوس، سمیہ، اکرم، عطیہ، زہرا، الناز، راحلہ، خدیجہ، سمیہ، روشنگ، افسانہ

آنان کہ ترانہ زیبای دوستی را بہ زبان محبت سرودند تا ہمراہ ہم کنند در غربت

کہ بی آنان رنگ ہای این سرزمین را یگانہ ام.

هر زمان که احساس گشتگی مراد میریاید

تورا در کنار خود احساس می کنم

شانه های تو که با منند کیم بود و مجال آرامش

تکیه داده بر تو قد بر آوردم و

اینک امیدوارم غرور آفرینت باشم

از تو سپاسگذارم پدر

دربی پناهم، پناه تو بودی و دربی کیم، تنها کس

ندایم را آوا تو بودی و وجودم را تو سخن

ممنونم از تو که بی دلیل بودی و اینکه مرا حریان بودی

از تو ممنونم مادر

باسپاس بیکران از

جناب آقای دکتر سید مجتبی سهروردی

استاد بزرگوارم که شخصیت والای ایشان را بسیار فراتر از واژه استاد می دانم و همیشه قدردان تلاش های

بی پایان و الطاف بی دریغ ایشان خواهم بود

و با سپاس بیکران از

تامی پرنس محترم دانشکده داروسازی کرمان

ودریان  
پی

تقدیم به امام زمان (عج...)

## خلاصه

ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) به علت قیمت بالا و کمیاب بودنش یک موضوع تحقیقی مهم است. فراورده های IVIG در درمان اختلالاتی همچون نقص های ایمنی اولیه و ثانویه، اتوایمیون، سیستماتیک التهابی و نیز در بیماری های عفونی به صورت مؤثر کاربرد دارد و حال حاضر از پر مصرف ترین اجزای پلاسمایی در جهان محسوب می شود. استرپتوکیناز یک داروی ویژه و مؤثر در درمان ترومبولیتیک سکتی های حاد قلبی می باشد. علی رغم وجود محدودیت های قابل توجه، به دلیل قیمت نسبتاً پایین استرپتوکیناز، این پروتئین هنوز یک داروی انتخابی به ویژه در کشورهای کم درآمد می باشد. این مطالعه برای بررسی نحوه تجویز و مصرف داروهای استرپتوکیناز و ایمونوگلوبولین داخل وریدی همینطور تشخیص استراتژی هایی برای کاهش مصرف این فراورده ها در بیمارستان افضل پور کرمان طراحی شد.

در این مطالعه که به مدت یک سال در بیمارستان افضل پور کرمان انجام شد، فرم های اختصاصی بررسی نحوه تجویز و مصرف داروهای استرپتوکیناز و ایمونوگلوبولین داخل وریدی که بر اساس منابع معتبر علمی تدوین شده، برای هر بیمار به طور جداگانه تکمیل شد. در نهایت نرم افزار SPSS جهت آنالیز آماری داده ها استفاده شد.

در طول دوره ۱ ساله ی انجام تحقیق در بیمارستان افضل پور کرمان ۶۲ مورد تجویز IVIG انجام شد.

تعداد زنان دریافت کننده IVIG بیشتر از مردان بودند (۱/۵۴٪) در مقابل (۹/۴۵٪). در این مطالعه

۵۱/۴٪ از تجویزهای IVIG برای موارد تأیید شده بود و ۴۸/۶٪ از موارد تجویز IVIG برای مصارفی بود که

توسط FDA تصویب نشده بود. موارد منع مصرف در مورد هیچ بیماری مطرح نبود. در ۹/۶٪ موارد می



بایست احتیاطات در مصرف این دارو رعایت می شد ولی رعایت نشده بود. پارامترهای آزمایشگاهی هم در مورد هیچ بیماری سنجیده نشده بود. در طول این دوره ۴۲ بیمار (۳۳ نفر مرد و ۹ نفر زن) استرپتوکیناز دریافت کردند. ۳۸ بیمار (۸۸/۴٪) استرپتوکیناز را برای انفارکتوس میوکارد و ۴ بیمار (۱۱/۶٪) آن را برای پلورال افیوژن دریافت کردند. دوز مصرفی در بیماران طبق دوز استاندارد بود که در رفرنسها مطرح شده بود. ۲۱ بیمار (۴۸/۸٪) جزو مواردی بودند که منع مصرف نسبی و مطلق استرپتوکیناز (۲ بیمار ۴/۶٪) منع مصرف مطلق و ۱۹ بیمار (۴۴/۲٪) منع مصرف نسبی برای آنها مطرح بود.

در این مطالعه تعداد بیمارانی که **IVIG** را برای مصارفی که توسط **FDA** تصویب نشده مصرف کردند تقریباً مشابه با تعداد بیمارانی بود که آن را برای مصارف تأیید شده مصرف کردند. پارامترهای آزمایشگاهی در مورد هیچ بیماری سنجیده نشد. بیمارانی که استرپتوکیناز را برای مصارف تأیید شده توسط **FDA** استفاده نمودند بیشتر از بیمارانی بودند که آن را برای موارد تصویب شده مصرف کردند. منع مصرف مطلق و نسبی در مورد ۲۱ بیمار مطرح بود ولی بدون توجه به آن تجویز دارو برای آنها صورت گرفته بود.

کلمات کلیدی: ارزیابی مصرف دارو، ایمونوگلوبولین داخل وریدی، استرپتوکیناز

**Abstract**

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is an important research topic because its high cost and limited availability. Intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations are used in several disorders including primary and secondary immune deficiencies, autoimmune and systemic inflammatory disease, it is also applied in effective therapy of infectious diseases. IVIG is currently the most widely used plasma component in the world.

Streptokinase (SK) is an effective and specific thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. Despite its significant limitations, streptokinase remains the drug of choice particularly in countries with poorer economies because of its relatively low cost. This study was designed to survey prescribing and consumption of streptokinase and Intravenous Immunoglobulin in Kerman Afzalipour Hospital and to identify strategies to reduce the drug expenditures.

Over a period of one year, physician orders, and patient charts for subjects who were treated with IVIG, were reviewed to gather the required data. Data were analyzed with descriptive statistics by SPSS .

During the period of research in the hospital, 62 courses of IVIG administration recorded. The number of females were more than that of males in this study (54.1% versus 45.9%). In the present study, 51.4 percent of IVIG infusions were ordered for labelled indications and 48.6% of IVIG infusions were ordered for off-label indications. Contraindications were not considered in any patient. Despite the fact that precaution was necessary for 9.6% of the cases; but it was

not considered and laboratory parameters were not evaluated in none of the cases. Totally, 42 patients received streptokinase (33 males and 9 females). In 38 cases (88.4%), streptokinase was received for myocardial infarction and in 4 cases (11.6%) for pleural effusion. The patients received streptokinase according to the standard dose; however, relative and absolute contraindications should have been considered for 21 patients (48.8%).

In present study, IVIG infusion for off-label indications was almost similar to the labelled indications. Laboratory parameters were not evaluated in any cases. The number of patients who received streptokinase for labelled indication were more than that for off-label indications. In addition to, relative(44.2%) and absolute(4/6%) contraindication for 21 patients was not considered.

key words: Evaluation of drugs, streptokinase, Intravenous immunoglobulin.

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه فارسی.....	I.....
خلاصه انگلیسی.....	III.....
فهرست مطالب.....	V.....

## فصل اول مقدمه

۱-۱- پیش گفتار و هدف.....	۲.....
۲-۱- ایمونوگلوبولین داخل وریدی.....	۳.....
۱-۲-۱- تاریخچه.....	۳.....
۲-۲-۱- ساختار ایمونوگلوبولین.....	۳.....
۳-۲-۱- مکانیسم عمل.....	۴.....
۴-۲-۱- موارد مصرف.....	۴.....
۱-۴-۲-۱- موارد مصرف مورد تأیید FDA.....	۴.....
۲-۴-۲-۱- موارد مصرفی فاقد تأیید FDA.....	۵.....
۵-۲-۱- عوارض.....	۵.....
۶-۲-۱- موارد احتیاط و منع مصرف.....	۷.....
۷-۲-۱- اقدامات حین درمان.....	۷.....
۸-۲-۱- طریقه مصرف.....	۸.....
۳-۱- تشکیل لخته.....	۹.....
۴-۱- فیرینولیز.....	۹.....
۵-۱- داروهای فیرینولیتیک.....	۱۰.....

عنوان	صفحه
۱-۵-۱- مکانیسم عمل .....	۱۰
۲-۵-۱- موارد مصرف .....	۱۰
۳-۵-۱- استریتوکیناز .....	۱۱

### فصل دوم روش کار

۱-۲- نحوه جمع آوری اطلاعات .....	۱۴
۲-۲- روشهای تجزیه و تحلیل آماری .....	۱۴
۳-۲- فرم های ایمونوگلوبولین داخل وریدی و استریتوکیناز .....	۱۴
۳-۲-۱- دستورالعمل تجویز استریتوکیناز .....	۱۵
۳-۲-۲- دستورالعمل تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی .....	۱۹

### فصل سوم نتایج

نتایج .....	۲۳
-------------	----

### فصل چهارم بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری .....	۲۷
------------------------	----

### فصل پنجم منابع

منابع .....	۳۶
-------------	----

فصل اول:

مقدمه

## ۱-۱- پیشگفتار و هدف

تلاش در ایجاد یک نظام داروئی علمی و منطقی یکی از اهداف مهم و بارز همه مراکز بهداشتی درمانی در جهان است. بهسازی شیوه های مصرف دارو و گام نهادن به سوی جامعه ای با مصرف مناسب، بی خطر، کارساز و با کیفیت، محور اقدامات عملی و توصیه های سازمان بهداشت جهانی در سراسر دنیا است (۱).

دارو کالایی استراتژیک است و به واسطه اینکه رابطه مستقیمی با سلامتی مردم دارد، توجه به نحوه تجویز و مصرف آن در هر زمینه ای از اهمیت بالایی برخوردار است. تجویز نابجا و بیش از حد دارو علاوه بر اینکه موجب ضرر مالی بیمار می گردد، می تواند موجب بروز عوارض ناخواسته نیز بشود (۲).

اهداف مدنظر در این تحقیق شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- بررسی دوز مصرفی ایمونوگلوبولین داخل وریدی و استرپتوکیناز در بیمارستان افضل پور کرمان
- ۲- تعیین علت تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی و استرپتوکیناز در بیمارستان افضل پور کرمان طبق پروتکل پیشنهادی سازمان غذا و داروی کشور
- ۳- تعیین متغیرهای دموگرافیک بیمارانی که ایمونوگلوبولین داخل وریدی و استرپتوکیناز در بیمارستان افضل پور برای آنها تجویز شده است.

۴- بررسی پارامتر های آزمایشگاهی بیمارانی که ایمونوگلوبولین داخل وریدی در بیمارستان افضلی پور برای آنها تجویز شده است.

## ۱-۲-۱- ایمونوگلوبولین داخل وریدی

### ۱-۲-۱- تاریخچه

در حدود ۴۳ سال قبل ایمونوگلوبولین عضلانی را برای اولین بار به منظور پیشگیری و درمان بیماریهای ویروسی و سندرم های اولیه ی نقص ایمنی به کار بردند. در اوایل دهه ۱۹۸۰ تهیه و تولید فراورده های مناسب وریدی ایمونوگلوبولین به کاربرد وسیع تر درمانی و به کارگیری مقادیر خیلی بالای این فراورده در درمان برخی از بیماریها منجر شد (۳).

### ۱-۲-۲- ساختار ایمونوگلوبولین

ایمونوگلوبولین های وریدی از تعدادی مولکول ویژه ایمونوگلوبولینی تشکیل شده اند و به عنوان جزئی از پاسخ هماهنگ شده ایمنی از لنفوسیت های B ترشح می گردند. گاماگلوبولین، نوعی فراورده خونی است که از ذخیره ی پلاسمایی حدود ۲۰۰۰۰ فرد اهدا کننده خون (۴/۶ گرم IgG به ازای هر لیتر پلاسما) طی مراحل تهیه و ساخته می شود.

برای تهیه این فراورده:

از پلاسمای تازه منجمد شده به عنوان ماده اولیه و با روش رسوب دادن با اتانول در سرما (روش Cohn)، خمیر فراکشن II (غنی از IgG) تهیه می گردد. جهت تخلیص و با استفاده از فیلتراسیون، ناخالصی های غیر محلول حذف می شود. قبل از انجام ویروس زدایی، محلول پروتئینی دیافیلتر و



پس از افزودن پایدار کننده پاستوریزاسیون میگردد. محلول پاستوریزه شده مجدداً دیافیلتر و سپس اولترافیلتر میگردد و پس از فیلتراسیون در شرایط استریل فراورده IgG نهایی تهیه میگردد (۴). در حالت عادی بیش از ۹۵٪ این فراورده را IgG اصلاح نشده و مقادیر کمی از آن را IgA یا IgM تشکیل می دهد (۳).

### ۱-۲-۳- مکانیسم عمل

مکانیسمی که این دارو به وسیله آن، قدرت ضد التهابی خود را اعمال می کند به درستی معلوم نیست. نقش های گونا گونی در مورد تأثیر های درمانی آن فرض شده ولی هیچکدام به تنهایی قادر به توجیه تمام اعمال آن نیستند و هیچ یک اهمیت غالبی بر دیگری ندارند. لذا به نظر می رسد در مورد اثرهای درمانی این فراورده بیش از یک مکانیسم دخالت داشته باشد. امکان دارد فراورده مزبور در بیماری های مختلف با مکانیسم های متفاوتی اثر کند و ضمناً ممکن است در مراحل مختلف یک بیماری نیز اثرات متفاوتی داشته باشد (۵).

### ۱-۲-۴- موارد مصرف

#### ۱-۲-۴-۱- موارد مصرف مورد تأیید FDA

بیماری های نقص ایمنی اولیه، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک / ایمیون، ویروس نقص ایمنی انسانی، پیوند مغز استخوان، بیماری کاوازاکی و لوکمی لنفوسیتیک مزمن.

## ۱-۲-۴-۲-موارد مصرف فاقد تأیید FDA

طیف وسیعی از بیماریهای خودایمنی، آلرژیک و التهابی مانند: سندرم گیلن باره، آنمی همولیتیک و بیماریهای جلدی-مخاطی تاول زا (۶).

## ۱-۲-۵-عوارض

فراورده های ایمونوگلوبولینی معمولاً به خوبی تحمل می شوند. عوارض این روش درمانی عموماً خفیف و خود محدود است و روی هم رفته عوارض مصرف طولانی مدت آن که نیاز به درمان های طبی داشته باشد در مقایسه با روش های دیگر درمانی بسیار اندک است. شایع ترین عوارض آن عبارت هستند از: سردرد، تهوع و واکنش های حساسیتی که این ها نیز زود گذرند (۹).

مهمترین عوارض ایمونوگلوبولین داخل وریدی عبارتند از:

۱-علائم وازوموتور: سردرد، لرز، تهوع، میالژی، فلاشینگ پوستی، تغییرات فشارخون، تاکیکاردی، احساس تنگی در قفسه سینه و خس خس. این علائم اغلب اوقات در همان یک ساعت اول پس از تزریق بروز می کنند. علت این علائم احتمالاً تجمع ایمونوگلوبولین ها، تشکیل کمپلکس های ایمنی و فعال شدن کمپلمان هستند و با قطع مصرف آن ها یا با کاهش سرعت تزریق به سرعت از بین می روند (۸،۳).

۲-واکنش های شدید آنافیلاکتیک به خصوص در افراد مبتلا به کمبود مادرزادی IgA: در هر ۷۰۰ فرد سالم یک مورد کمبود IgA وجود دارد ولی در افراد دچار بیماری های اتوایمیون این اختلال با شیوع بیشتری دیده می شود. این عوارض را می توان با کاهش سرعت یا حجم دارو کمتر کرد. و همچنین

می توان با تجویز هیدروکورتیزون و آنتی هیستامین ها حدود نیم ساعت قبل از تزریق این فراورده از واکنشهای شدید تکراری پیشگیری کرد (۹،۳).

۳- عوارض ترومبوآمبولیک: آمبولی ریه، انفارکتوس میوکارد، ترومبوز وریدهای عمقی، انسداد ورید مرکزی شبکه. مکانیسم احتمالی ترومبوآمبولی یا به علت افزایش ویسکوزیته سرم یا به علت ازدیاد چسبندگی پلاکت ها است که این هم می تواند معلول تزریق سریع مقادیر زیاد این فراورده باشد. البته عوامل خطر ساز دیگر در چنین مواردی عبارت هستند از: سابقه سکتة قلبی، پرفشاری خون، ترومبوز، سن بالا و کم بودن تحرک (۱۰،۸).

۴- عوارض قلبی عروقی: در بیماران قلبی عروقی و افراد مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی، درمان با مقادیر بالای این فراورده می تواند به افزایش فشارخون یا نارسایی قلبی منجر شود. لذا بیماران مبتلا به امراض قلبی بایستی در خلال درمان با این ترکیب به طور مرتب تحت نظر باشند (۱۱،۸).

۵- نارسایی کلیوی

۶- عوارض خونی: در تعداد خیلی از افرادی که اتو آنتی بادی های ضد آنتی ژن های گروه خونی ABO و سیستم Rh داشته اند با مصرف این فراورده عوارض خونی با علائم بالینی همولیز گزارش شد.

۷- عوارض عصبی: عوارض عصبی با این فراورده کم گزارش شده (۱۱٪) و شایع ترین عارضه عصبی گزارش شده مننژیت آسپتیک است و معمولاً در خلال یک هفته بعد از مصرف این فراورده به وجود می آید (۱۱،۹،۳).

### ۱-۲-۶- موارد احتیاط و منع مصرف

۱- کنترا اندیکاسیون های مطلق مصرف این فراورده عبارتند از: سابقه واکنش شدید در برابر این فراورده و کمبود IgA یا وجود پادتن های ضد IgA (۸).

با توجه به این که تا ۴۰٪ افراد مبتلای کمبود IgA دارای پادتن های ضد IgA هستند و اکثر اقسام تجاری این فراورده نیز مقادیر کمی IgA دارند، لذا تزریق این فراورده در چنین افرادی سبب پیدایش پادتن های IgG در مقابل IgA تزریق شده می شود و با ایجاد ایمنون کمپلکس می تواند به بروز واکنش هایی شبیه بیماری سرم یا حتی آنافیلاکسی منجر شود (۵، ۱۱).

۲- نباید به بیمارانی تجویز شود که سابقه حساسیت در مقابل ایمونوگلوبولین دارند (۱۱).

۳- این فراورده ممکن است حاوی موادی چون مالتوز، سوکروز، تیمروسال بوده و بیمار نباید به این مواد حساسیت داشته باشد (۱۱).

۴- همزمان با فراورده های دیگر خونی مصرف نشود (۸).

۵- بر طبق تقسیم بندی FDA این فراورده برای حاملگی در دسته ی داروهای گروه C قرار دارد (۱۱).

### ۱-۲-۷- اقدامات حین درمان

۱- کنترل علائم حیاتی بیمار هر نیم ساعت در خلال تزریق

۲- تحت نظر داشتن بیمار حداقل تا ۴۵ دقیقه بعد از هر تزریق