

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع:

کنترل داروهای ضد انعقادی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر رستم مقصودی

نگارش:

علیرضا سالک مقدم

سال تحصیلی ۱۳۵۰-۵۱

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر مقصدی

که در تدوین این پایان نامه همواره

راهنمای من بوده اند .

۶۱۹۱

تقدیم بہ :

استادان محترم :

سرکار علیہ خانم دکترا مہر شاہ رخ شرقی

وجناب آقا دکترا انجمنی

## فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	مکانیسم انعقاد
۳	توضیحی در مورد فاکتورهای انعقادی خون
۵	مراحل چهارگانه انعقاد
۱۲	مکانیسم داروهای ضد انعقادی
۲۱	طبقه بندی داروهای ضد انعقادی
۲۲	بیزیدیدروکسی کومارین
۲۷	قرصهای بیزیدیدروکسی کومارین
۳۱	اتیل بیز کوم استات
۳۵	قرصهای اتیل بیز کوم استات
۳۸	سدیم وارفارین
۴۹	سدیم وارفارین تزریقی
۵۱	قرصهای سدیم وارفارین
۵۷	پتاسیم وارفارین
۶۲	قرصهای پتاسیم وارفارین
۶۷	اسنوگومارول

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۶۸	فن پروکومون
۷۲	قرصهای فن پروکومون
۷۸	فنیزند یون
۷۹	دی فناد یون
۸۵	قرصهای دی فناد یون
۸۷	آنیزیند یون
۹۱	قرصهای آنیزیند یون
۹۳	سدیم هیپارین
۱۰۵	محلول هیپارین
۱۰۶	محلول ضد انعقاد سیترات سدیم
۱۰۷	محلول ضد انعقاد سیترات دکستروز
۱۰۹	محلول ضد انعقاد سیترات فسفات دکستروز
۱۱۱	شرح سیستمهای که در این رساله بکار میرود
۱۱۴	خلاصه و نتیجه
۱۱۸	منابع و مآخذ

مقدمه :

کار مغز - آلودگی هوا - افزایش احتمال دخانیات و مشروبات الکلی، تحریکات شدید عصبی و دلایل دیگر از جمله اعتلالات مادرزادی در قلب و عروق سبب آن شده است که بالاترین درصد مرگ و میر را در این دوره از زندگانی بشر این بیماری ها تشکیل دهند . بطوریکه مرگ و میر بیماریهای قلبی و عروقی بیش از سایر بیماری ها است و تعداد کسانی که در نتیجه بیماری های قلبی و عروقی فوت میکنند حتی در برابر کسانی است که در نتیجه سرطان از بین میروند .

برای نمونه آمار زیر را که در کشور کانادا انتشار یافته یاد آور میشویم این آزمایش نشان میدهد که در سال ۱۹۶۵ بهترین طلی که موجب مرگ و میر افراد کشور شده اند به ترتیب اهمیت عبارتند از :

مرگ و میر در نتیجه بیماری های قلبی و عروقی ۵۶۹۱۸ نفر

مرگ و میر در نتیجه سرطان ۲۶۰۵۰ "

مرگ و میر در نتیجه حوادث مختلف ۱۲۹۵۲ "

و یا آماری که در سالهای اخیر در کشور آمریکا گرفته شده نشان میدهد تلفات سالانه در این کشور یک میلیون و پانصد هزار بوده است که از این

تعداد سالانه ۵۰۰،۰۰۰ نفر یعنی یک سوم تعداد کل تلفات در اثر بیماریهای کرونر فوت نموده اند .

با توجه به آمار فوق به اهمیت داروهای ضد انعقادی که بعلت حل کردن لخته هایی که سبب انسداد موی رگهای قلب یا مغز و دیگر نقاط بدن و بالنتیجه سکته و مرگ میشوند میتوان پی برد .

به این دلیل است که مجموعه ای در مورد انعقاد خون و داروهای ضد انعقادی اعم از طرز تهیه دارو ، تشخیص دارو ، کنترول، خواص فیزیکی و مطالب دیگر را به عنوان موضوع رساله انتخاب و جمع آوری و تهیه نموده ام .

#### مکانیسم انعقاد

واکنش هایی که در انعقاد خون موثرند بی نهایت پیچیده میباشند ولی بعنوان راهنما در زیر به طور شماتیک این واکنش ها و فاکتورهای انعقادی و تاثیر آنها بریکدیگر تا حد امکان تهیه شده است .

مکانیسم انعقاد را میتوانیم در ۴ قسمت خلاصه کنیم :

۱- مرحله شروع به انعقاد .

۲- تشکیل ترومبوپلاستین طبیعی .

۳- تبدیل پروترومبین به ترومبین .

۴- انحقاد فیبرینوژن ( تبدیل فیبرینوژن به فیبرین ) .

در مرحله شامل تعدادی واکنش‌های غیر قابل تعیین و معین <sup>نا</sup> است

و بنابراین می‌رسد که بجز مرحله چهارم در سه مرحله دیگر تغییری

شیمیایی انجام نمی‌گیرد .

توضیحی در مورد فاکتورهای انحقادی خون :

(Factor I)	= فاکتور یک	(Fibrinogen) فیبرینوژن
(Factor II)	= فاکتور دو	(Prothrombin) پروترومبین
(Factor III)	= فاکتور سه	(Thromboplastin) ترومبوپلاستین
(Factor IV)	= فاکتور چهار	(Calcium Ions) کلسیم
(Factor V)	= فاکتور پنج	فاکتور غیر ثابت

( در خون ذخیره وجود ندارد و پس از انحقاد از بین می‌رود )

(Factor VI) = فاکتور شش هنوز پیدا نشده

(Factor VII) = فاکتور هفت پروکنورتین

( در سرم وجود دارد - در پلاسما ذخیره شده باقی میماند ) .



(Factor VIII) هشت = فاکتور ضد هموفیلی (Antihemophilic Factor)

(Factor IX) = فاکتور نه فاکتور کریسمس

(Factor X) = فاکتور ده فاکتور استوارت

(Factor XI) = فاکتور یازده FTA فاکتور

پلازما ترومبوپلاستین (Plasma-Thromboplastin antecedent)

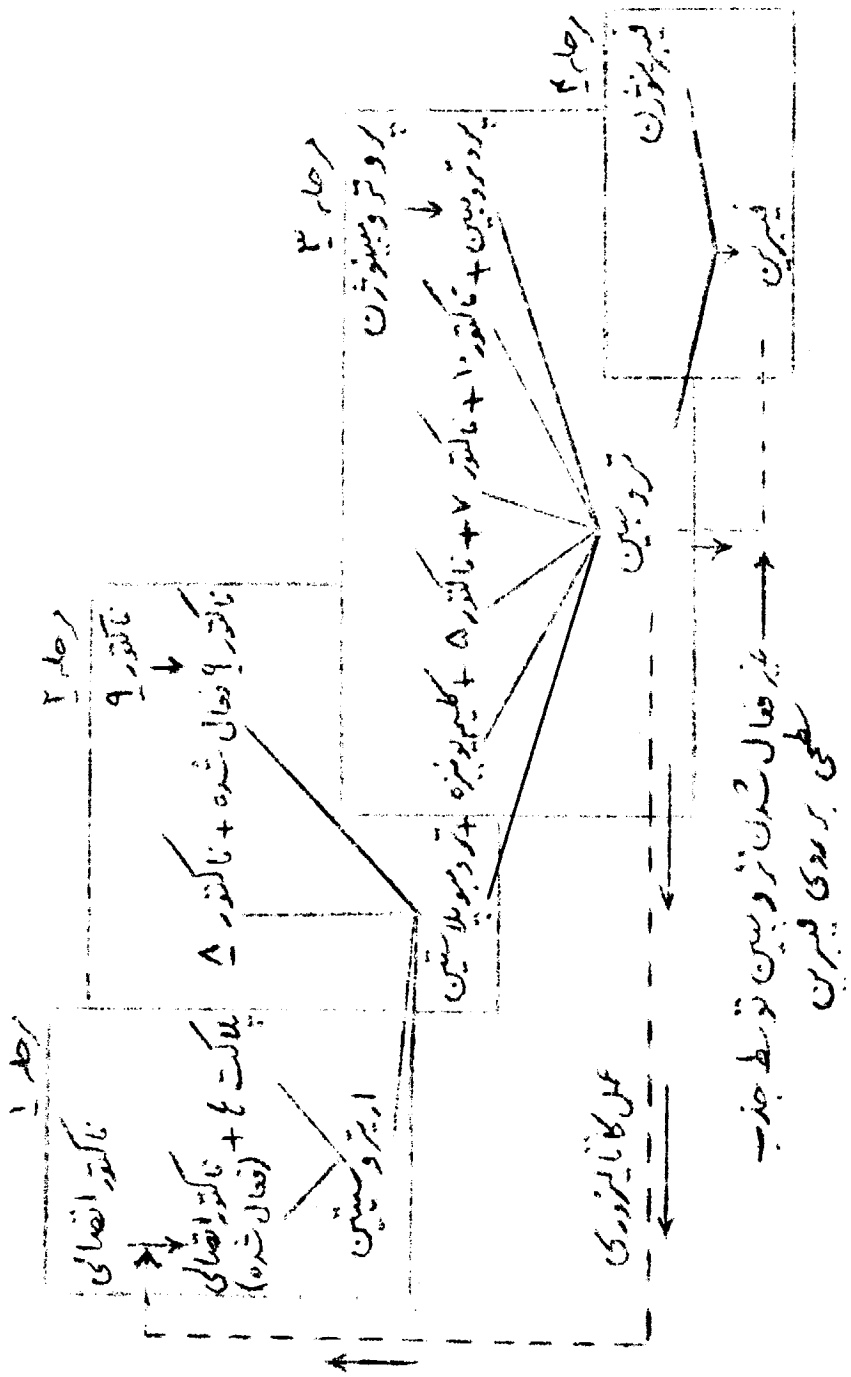
پیش‌تاز .

(Factor XII) = فاکتور دوازده (Hageman Factor) فاکتور هیچ من

(Factor XIII) = فاکتور سیزده F.S.F. فاکتور (Fibrin-Stabilizing

Factor) ( برای ثابت کردن لخته فیبرین ) .

فاکتور ثابت کننده فیبرین .



(مرحله ۴) گانه انقاداز (A.J. Quick)

ترومبین یک آنزیم پروتئینی است که خاصیت استرازی دارد. ترومبین

بر روی فیبرینوژن اثر کرده و مگکول پپتیدی با وزن مگکولی کم از آن جدا  
و آنرا به فیبرین فعال شده که فیبرین منومر نیز نامیده میشود تبدیل  
مینماید این مگکولها با سرعت پولیمریزه شده رشته های بلند فیبرینی  
تولید میکنند که رتیکولوم یا شبکه لخته را بوجود میآورد. در جریان  
پدیده پولیمریزاسیون یون کلسیم و عامل دیگری موسوم به عامل ثابت  
کننده پروتئین

با فیبرین فعال شده ترکیب گردیده برپایداری رشته های فیبرین میافزایند.  
علاوه بر این عمل ترومبین عمل دیگری نیز بعهده دارد و آن این  
است که یکی از اجزاء پلاسم را که بنام فاکتور اتصال (Contact Factor)  
نامیده میشود فعال مینماید. عمل فوق برای شرکت و بکار آوردن پلاکتها  
در واکنشهای انعقادی لازم است. وینظر میرسد که از اثر فاکتور  
اتصال فعال شده برپلاکتها جسمی تشکیل میشود که به عامل  
انعقادی که در اریتروسیت یافت شده شباهت دارد و از این رو به  
اریتروسیتین (Erythrocytin) موسوم است.

ترومبین بوسیله فعال کردن فاکتور اتصال بطور غیر مستقیم سبب

تشکیل ترومبین بیشتر می‌گردد از این رو ترومبین به‌صورت یک عامل کاتالیتیک خودی ( کاتالیزور خودی ) نیز فعالیت دارد .

از این رو ترومبین یک آنزیم به‌حساب می‌آید که یک مقدار کم آن از نظر تئوری میتواند مسیر تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را دگرگون سازد و احیاناً ایجاد ترومبوز ( لخته ) حتی حجمی درخون بنماید . از آنجا که ترومبین یک آنزیم است در جریان تبدیل فیبرینوژن به فیبرین بیزی از آن به‌صرف نمی‌رسد و از نظر تئوری میتواند به‌طور نامحدود در دستگاه گردش خون باقیمانده تا هنگام تبدیل تمام فیبرینوژن خون به فیبرین یعنی لخته شدن تمام خون بدن کار خود را ادامه دهد اما عملاً " ترومبین از سه راه زیر به سرعت در خون نابود می‌شود :

- ۱- همچنانکه رشته های فیبرین در لخته بوجود می‌آیند قسمت اعظم ترومبین را بخود جذب میکنند . این کیفیت از انتشار ترومبین بداخل خونی که هنوز منعقد نشده جلوگیری میکند .
- ۲- یکی از ساختمانهای پروتئینی پلازما موسوم به آنتی ترومبین مستقیماً " ترومبین را غیر فعال می‌سازد .

۳- قسمتی کوچک از ترومبین توسط عمل ضد انعقادی -

همپارین منهدم میگردند . بنابراین حتی هنگامی که ترومبین در گردش خون بوجود میآید سه وسیله برای نابودی آن موجود است . اولی مقدار زیاد ترومبین را که در جریان پدیده انعقاد تولید میشود از بین میبرد و دوسیمه دیگر قادرند مقدار اندک ترومبین را حتی قبل از آنکه بتواند پدیده انعقاد را شروع کند نابود سازند .

گروه همپارین یک ضد ترومبین قوی است ولی غلظت آن در خون آنقدر جزئی و کم است که شك است آیا اصلاً همپارین در حفظ سیالیت خون شرکت و دخالت دارد یا خیر؟

بهر حال واکنشهایی که در هر مرحله از چهار مرحله فوق انجام میگیرد بوسیله آزمایشهای مخصوص قابل اندازه گیری است . مرحله ۲ و ۱ را میشود یکجا بوسیله آزمایش تحلیل پروترومبین اندازه گیری کرد ، خون تحت شرایط مشخصی استاندارد دقیق لخته میشود و پروترومبین باقیمانده در سرم بوسیله آزمایش زمان پروترومبین مرحله یک تعیین میشود .

سه فاکتور اولیه با اهمیتی که برای تشکیل ترومبوپلاستین

لازم است عبارتند از: پلاکت‌ها، فاکتور ۸ (فاکتور ضد هموفیلی)

فاکتور نه (فاکتور کریسمس) (فاکتور تشکیل دهنده ترومبوپلاستین

پلازما) .

هریک از این سه فاکتور بمقدار زیاد در موارد لازم وجود دارد

از این رو حتی تغییرات نسبی در مقدار آنها اهمیتی ندارد و فقط

کم شدن این فاکتورها بمقدار خیلی مشخص و زیاد سبب یک حالت خونروی

و خونریزی می‌شود . پس از آزاد شدن ترومبوپلاستین نسجی بداخل

خون و یا فعال شدن ترومبوپلاستین پلاکتی توسط فاکتورهای پلاسمائی

مرحله سوم انعقاد که تبدیل پروترومبین به ترومبین است پیش می‌آید .

مرحله سه بوسیله تعیین زمان پروترومبین و مرحله چهار بوسیله تعیین

زمان ترومبین اندازه گیری می‌شود .

پروترومبین یک گلوبولین پلاسمائی است که بمقدار ۱۵ میلی گرم

در ۱۰۰ سانتی متر مکعب خون وجود دارد . فرآورده های خالص آن

به وزن ۶۲۷۰۰ بدست آمده است و تحت شرایط خاصی در آزمایشگاه

توانسته اند بدون اینکه مواد دیگری از پلاسما اضافه نمایند  
 پروترومبین را مستقیماً به ترومبین تبدیل کنند از این رو قبول شده  
 است که مگکول پروترومبین به تنهایی تمام ساختمانهای اساسی لازم برای  
 ایجاد ترومبین را در بر دارد اما در شرایط عادی دستگاه گردش خون  
 هیچگاه تبدیل پروترومبین به ترومبین بدون دخالت ترومبوپلاستین و چند  
 فاکتور شیمیایی دیگر خون امکان پذیر نیست .

پروترومبین با لور دائم توسط کبد ساخته شده و در سراسر بدن  
 برای منعقد ساختن خون بکار میرود . اگر کبد از تولید پروترومبین  
 بازماند غلظت پلاسمای آن در عرض ۲۴ ساعت آنقدر کم میشود  
 که دیگر قادر به منعقد ساختن خون نخواهد بود . ویتامین K  
 برای تشکیل پروترومبین در کبد لازم است بنابراین فقدان این ویتامین  
 و یا هربیماری کبدی که مانع تشکیل پروترومبین شود قادر است میزان  
 پروترومبین خون را به حدی تقلیل دهد که زمینه مستعد خونریزی  
 در بیمار پیدا شود .

هنگامی که ترومبوپلاستین بداخل پلاسما آزاد گردید بلافاصله