



نیم نایب انوار

۱۷۹۳

بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا در داروسازی

عنوان:

بررسی اثرات داروی دزموپرسین (DDAVP) بر
روی بیماری خونریزی دهنده ارثی فون ویلبراند

بهر اهنمائی:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر بهمن شغائی

نگارش:

پرویز همتیان بروجنی



در میان انسانها، افرادی هستند که عاری از هر گونه
تکلف و تعلق، مانند مشعل‌های فروزان در دل‌شبهای
تاریک‌جهل، تمامی وجود خود را در طبق اخلاص
نهاده و بدینوسیله مسیر اعتلای فکری و عملی دیگر
آحاد بشری را روشن می‌سازند. این پایان‌نامه را
با کمال تواضع، تقدیم آن انسانها می‌نمایم.

تقدیم به :

مادرم ، که وجودشان بر ایم هموار است بلور فضیلت و ایثار ،
و قلب آکنده از مهرشان بر ایم به وسعت بیکر آن بوده و خواهد بود .

تقدیم به :

همسرم که در کوران گردبادهای زندگی بهترین یاور و پشتیبان
برایم بود و دلگرمی‌هایشان امید به تلاش بیشتر را در وجودم
زنده نگه داشته و خواهد داشت .

تقدیم به فرزندانم :

آزاده ، ناهید و بابک ،

که حلقه اتصال من با زندگی و فرداها بوده ،

و هدایای پاک و معصوم من به دنیای خوبی‌ها هستند .

تقدیم به :

استاد ارجمند و دانشمند گرانمایه ،

جناب آقای دکتر بهمن شفاثیان ،

که و ارستگی و خلوص و صفت ناپذیر ایشان همواره مورد ستایش

من بوده است .

تقدیم به :

اساتید گرامی ، اعضای هیئت محترم قضات ،

دکتر نرگس ییاسا

دکتر محمد رضا نیاکان

تقدیم به :

دوستانی که در مقاطع مختلف زمانی در خدمتشان بود و از حضورشان

بهره‌ها بردهام. و کلیه دوستان و همکلاسی‌هایم در ورودی ۶۶ جنوب

دوم دانشکده داروسازی.

قدردانی و تشکر

- در اینجالاتم می‌دانم که جهت ادای وظیفه انسانی و شرعی خودم، از افراد نامبرده ذیل که به نحوی در تهیه پایان‌نامه حاضر مرا یاری نموده‌اند مراتب سپاس و قدردانی خود را ابراز نمایم:
- استاد ارجمندم جناب آقای دکتر شفاثیان که زحمات شایان توجهی را در راه تدوین پایان‌نامه متقبل گشته‌اند.
 - جناب آقای دکتر فردین مسئول محترم بخش هموفیلی بیمارستان امام - خمینی (ره) که در امور بالینی پایان‌نامه صمیمانه همکاری داشته‌اند.
 - جناب آقای دکتر خیرآبادی که در امور تهیه و تدارک داروها و مواد اولیه برای بخش پیژ و هشی مرا یاری نمودند.
 - سرکار خانم اسدی مسئول محترم آزمایشگاه مرکز هموفیلی بیمارستان امام خمینی (ره) که خود را مدیون الطاف و امان ایشان می‌دانم.
 - جناب آقای محمدعلی جوادی که در امور تایپ کامپیوتری پایان‌نامه مشارکت نموده‌اند.
 - پرسنل محترم بخش هموفیلی سازمان انتقال خون ایران، روابط عمومی داروپخش، بویژه اعضاء محترم گروه پیژ و هشی و سایر کارکنان مرکز هموفیلی بیمارستان امام خمینی (ره).
 - کارکنان محترم کتابخانه‌های داروسازی، پزشکی، مرکزی دانشگاه تهران و دانشگاه علوم پزشکی ایران.
 - اعضاء محترم هیئت علمی و کارکنان دانشکده داروسازی دانشگاه تهران و دانشگاه علوم پزشکی ایران.
 - اعضاء محترم هیئت علمی و کارکنان دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران که در مدت تحصیلاتم در آن دانشکده زحمات جبرانی ناپذیری را در راه اعتلاء تحصیلی اینجانب متقبل فرموده‌اند.

فهرست مندرجات

صفحه

عنوان

فصل اول: شناخت بیماری و تقسیم بندی

- ۱- مقدمه
- ۲- شناخت تاریخچه بیماری
- ۳- محل بیوسنتز
- ۴- وظایف VWF
- ۵- تقسیم بندی VWF
- ۶- اپیدمیولوژی
- ۷- درمان

فصل دوم: درمان های دارویی

- ۱- ترانسپامین
 - ۲- عوارض جانبی
- منابع

فهرست مندرجات

صفحه

عنوان

فصل سوم : دزموپرسین

- ۱- فارماکولوژی
- ۲- مکانیسم عمل
- ۳- محل‌های متابولیسم
- ۴- فرمولاسیون‌های دزموپرسین

فصل چهارم : کاربرد DDAVP در بیماری‌های خونریزی‌دهنده ارثی

- ۱- مقدمه
- ۲- اثرات DDAVP بر روی افراد سالم
- ۳- عوارض جانبی
- ۴- اثرات DDAVP بر روی بیماران هموفیلی A
- ۵- اثرات DDAVP بر روی بیماران فنون ویلبر اند
- ۶- اثر DDAVP بر روی VWD IIB
- ۷- اثر DDAVP بر روی VWD III

نتیجه

منابع

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

-
- ۸- کار عملی
 - ۹- مقدمه
 - ۱۰- تشخیص
 - ۱۱- بررسی ۲۶ بیمار فنون ویلیر اند
 - ۱۲- بررسی اثرات دوز موپر سین بر روی بیمار ان هموفیل و فنون ویلیر اند

فصل اول : شناخت بیماری و تقسیم بندی

۱- مقدمه :

بطور کلی، یکی از خصوصیات بیماری های ارثی اتوزومال غالب خاصیت هتروژن بودن آن می باشد. بیماری فنون ویلبر اندیکی از این نوع بیماری ها بوده و بخاطر شیوع فراوان آن و ارتباط پروتئین فنون ویلبر - اند با فاکتور VIII (که در تشبیت و لوکالیزه کردن آن سهم بسزایی دارد)، قبل از هر چیز به شناخت و تقسیم بندی این بیماری می پردازیم زیرا مصرف فرآورده های خونی و داروهای مورد مصرف در این بیماری با نوع و تیپ VWD مشخص می شود.

۲- شناخت و تقسیم بندی

در سال ۱۹۲۶ اریکسون و یلبر اند، پرفسور آلمانی موفق به کشف یک بیماری خونریز دهنده ارثی در افراد یکفامیل اهل خلیج بوتنی گردید. ۴۵ سال بعد این پروتئین که بعدها بنام VWF نامیده شد کشف گردید. در آن زمان این پروتئین را VIII.related antigen نامیدند.

غلظت VWF تنها در مقادیر قابل انداز گیری در خون، مایع سیفویال و منی گزارش شده است. غلظت پائین تر آن در سرم باعث مصرف در پدیده های انعقادی باشد. استرس با تاثیر خود بر اندوتلیوم باعث افزایش این غلظت می گردد و سن و جنسیت نیز بر غلظت آن اثری ندارد. در شیر، مایع مغزی نخاعی و ادرار وجود ندارد. غلظت بالای آن در منی ناشی از سلول های اندوتلیال مغز و ش کنند همسیر تناسلی است. این ماده در دیگر بافت های بدن وجود ندارد. غلظت های طبیعی آن در سرم ۱۰ mg/L بوده و هرگونه افزایش غلظت آن در مایعات بدن، می تواند نشانه ای از یکایروسه التهابی مانند mastitis و یا prostatitis باشد.

۳- محل بیوسنتز:

محل سنتز آن در سلول های اندوتلیال و مگاکاریوسیت می باشد. ژن کدکننده بر روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد. mRNA آن دارای ۸/۵-۹Kbase

بوده و پروتئینی با ۲۸۱۳ اسید آمینه بوجود می‌آورد که آن را pre-pro VWF می‌نامند. محصول ترجمه اولیه در رتیلولوم سارکو پلاسما میک با پیوند دی-سولفید تبدیل به دایمر می‌گردد. این عمل در انتهای کربوکسیل دو زنجیره صورت می‌گیرد. حذف یک پپتید با ۲۲ اسید آمینه، glycosylation، و جدایی یک پپتید بزرگ با ۷۴۱ اسید آمینه از رویدادهای بعدی است. بعد از این عمل، این پروتئین که بنام VWAgII نامیده می‌شود در گرانول‌های پلاکتی ذخیره می‌شود. دایمرهای VWF از طریق تشکیل باندهای دی‌سولفید بین زنجیره‌ای (بصورت مولتی‌مرهایی با انداز بزرگتر) در می‌آید که دامنه وزن ملکولی پلاسمایی آن بین ۲۰۰۰۰۰۰ - ۴۰۰۰۰۰۰ دالتون می‌باشد. این پروتئین به یک محیط اسیدی در سلول دارد.

۴- وظایف VWF:

عمل اصلی VWF در هموستاز بواسیله اتصال پلاکت به لایه زیر اندو-تلیال و کمک به تشکیل ترومبوز پلاکتی می‌باشد. هم‌چنین VWF با FVIII یک کمپلکس غیر کووالان تشکیل می‌دهد که این عمل از برداشت سریع این پروتئین از خون ممانعت بعمل می‌آورد. هم‌چنین با بعضی از پروتئین‌های موجود در خون پیوند می‌دهد. رسپتور مشخص بر روی غشاء پلاکت با VWF باندهای گلیکو پروتئین Ib و کمپلکس هترو دایمری که از گلیکو-

پروتئین‌های IIIa و IIb تشکیل می‌شود. محل‌های اتصال آن‌ها با پروتئین VWF روی آن شناسایی شده‌اند.

تشکیل لایه اولیه پلاکتی (میخ پلاکتی) که سطح اندوتلیال مجروح را می‌پوشاند تحت اثر عمل پیل‌مانند VWF است که از یک طرف به اجزایی مانند کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکان‌های لایه زیر اندوتلیال و از طرف دیگر به گلیکوپروتئین‌های GPIb غشاء پلاکتی متصل می‌شود. ارتباط VWF با GPIb منجر به فعال شدن پلاکت‌ها گشته و با حضور آگونیست‌های دیگر، منجر به فراخوانی پلاکت‌های اضافی به لخته در حال تشکیل می‌گردد. اتصال فیبرینوژن به گلیکوپروتئین‌های IIIa و IIb از اهمیت خاصی برخوردار است. لکن VWF، فیبرونکتین و احتمالاً "بعضی از پروتئین‌های دیگر، می‌توانند در این پدیده با اتصال به همان رستپور شرکت کنند. گلیکو-پروتئین‌های IIIa و IIb هم‌چنین می‌توانند در تشکیل لایه اولیه پلاکتی شرکت کنند اما لیگاند‌های آن هنوز شناخته نشده‌اند. ساختمان مولتی‌مری VWF بر ایویژی‌گی چندگانه اتصال و کاربرد‌های آن بسیار مناسب است. ظرفیت بالای مولتی‌مرهای بزرگ منجر به تمایل اتصال بیشتری به رستپورهای مختلف است و بیانگر کارآیی بیشتر مولتی‌مرهای بزرگتر در روند هموستاز می‌باشد. اینکه اتصال VWF با FVIII جدا از محافظت آن از متابولیسم - شدن و یا حذف از جریان خون، کاربرد دیگری دارد یا نه معلوم نشده است لکن