

داروهای هموفیلی

دکتر شیدا نجفی^۱، دکتر علی واشقانی فراهانی^۲

۱. دانشکده داروسازی تهران، بخش مراقبت‌های دارویی

۲. دانشکده داروسازی شهید بهشتی، گروه اقتصاد و مدیریت دارو

■ بیماری هموفیلی

هموفیلی نوعی بیماری خونریزی دهنده ارثی و ژنتیکی است که از طریق انتقال ژن معیوب روی کروموزوم X منتقل می‌شود. عموماً مردان گرفتار بیماری می‌شوند و آن را از طریق دخترانشان انتقال می‌دهند. معمولاً دختران مبتلا به بیماری هموفیلی نمی‌شوند ولی آن را به فرزندان پسر خود منتقل می‌کنند. هموفیلی نوعی اختلال در تمام نژادها و بدون ترجیح نژادی است.

■ شایع‌ترین انواع هموفیلی

در بدن انسان ۱۳ پروتئین وجود دارد که موجب انعقاد کامل خون می‌شوند و فاکتورهای انعقادی نام دارند. در صورتی که هر کدام از این فاکتورها نباشند یا مقدار آن‌ها کم باشد، انعقاد خون به‌طور

کامل انجام نمی‌گیرد. انواع مختلفی از هموفیلی وجود دارد اما شایع‌ترین و شناخته شده‌ترین آن‌ها عبارتند از:

هموفیلی A یا کلاسیک که به دلیل کمبود یا فقدان فاکتور انعقادی ۸ (VIII) و هموفیلی B یا کریسمس که به دلیل کمبود یا فقدان فاکتور انعقادی ۹ (IX) ایجاد می‌شود. میزان شیوع هموفیلی A از نوع B بیشتر است. فاکتور ۸ و ۹ فقط دو ماده از ۱۳ ماده انعقادی در خون انسان هستند. عامل دیگری نیز در انعقاد خون مؤثر است که به نام کاشف آن «فون ویلبراند» نام گرفته است. بیماران فون ویلبراند علی‌رغم داشتن فاکتور ۸، ژن حمل‌کننده فاکتور ۸ را به نقاطی از بدن که دچار خونریزی شده، ندارند و عملاً در این بیماران نیز انعقاد خون به درستی

تحقق نمی‌یابد.

■ بیماری فون ویلبراند

اختلال ارثی فون ویلبراند یک اختلال اتوزوم است. فون ویلبراند ارثی به سه نوع تقسیم می‌شود. ۸۰ درصد موارد از بیماری فون ویلبراند نوع یک هستند که همزمان پروتئین‌های فون ویلبراند، عملکرد آن و سطح فاکتور ۸ کاهش می‌یابد. نوع یک این بیماری خفیف است و معمولاً اولین بار پس از کشیدن دندان عقل و یا برداشت لوزه خود را نشان می‌دهد. در نوع دو بیماری، اختلال عملکرد فاکتور فون ویلبراند اتفاق می‌افتد. در این دسته از بیماران کاهش عملکرد فاکتور فون ویلبراند بیشتر از کاهش سطح آنتی ژن فون ویلبراند نمود دارد. نوع سوم بیماری فون ویلبراند شدیدترین نوع بیماری فون ویلبراند است که در آن بیمار عملاً پروتئین فون ویلبراند ندارد و سطح فاکتور ۸ به کمتر از ۱۰ درصد کاهش می‌یابد. در این شرایط بیمار از خونریزی‌های مخاطی و خونریزی‌های مفصلی بعد از عمل جراحی رنج می‌برد. علاوه بر شرایط ژنتیکی، بیماری فون ویلبراند ممکن است به شکل اکتسابی ایجاد شود. پنج درمان برای بیماری فون ویلبراند مطرح است. این درمان‌ها عبارتند از دسموپرسین، فرآورده فاکتور فون ویلبراند، داروهای آنتی فیبرینولیتیک، درمان موضعی با ترومبین، درمان با استروژن. از فاکتور ۷ و ۸ می‌توان در نوع سوم این بیماری استفاده نمود.

■ تشخیص هموفیلی

بیماری هموفیلی با آزمایش خون و طولانی شدن زمان ترومبوپلاستین فعال شده معلوم

می‌شود ولی ممکن است این آزمایش در هموفیلی خفیف منفی باشد. تشخیص قطعی با اندازه‌گیری دقیق فاکتورهای انعقادی در آزمایشگاه‌های معتبر که آزمون‌های انعقادی را داشته باشند و اثبات کمبود فاکتورهای ۸ و ۹ امکان‌پذیر می‌باشد. با آزمایش‌های تشخیصی قبل از تولد و نمونه برداری از پرزهای جنینی در هفته ۱۰ و ۱۱ بارداری می‌توان از ابتلای جنین به هموفیلی مطلع شد (۱، ۲، ۳).

■ درمان هموفیلی (۱، ۴، ۵)

هرگاه بیمار مبتلا به هموفیلی دچار خونریزی شود، در صورت امکان باید خونریزی در ساعت‌های اول مهار گردد و تزریق وریدی فاکتورهای انعقادی مؤثر می‌باشد. مقدار مصرف فاکتور ۸ و ۹ بر حسب واحد بیان می‌شود. یک واحد فاکتور ۸، ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و یک واحد فاکتور ۹، ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. یک واحد فاکتور ۸ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سطح فاکتور ۸ را ۲ درصد افزایش می‌دهد. یک واحد از فاکتور ۹ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سطح فاکتور ۹ را یک درصد افزایش می‌دهد. نیمه عمر فاکتور ۸، ۱۲-۸ ساعت است و برای حفظ سطح درمانی باید دو بار در روز تجویز شود. نیمه عمر فاکتور ۹ طولانی‌تر و در حدود ۲۴ ساعت است. بنابراین، تزریق یک بار در روز کافی است. در شرایط خاص مانند پس از عمل جراحی، انفوزیون سطح دارو را به‌طور پایدار حفظ می‌کند.

در مواردی که خونریزی در مفاصل ایجاد می‌شود، به همراه دریافت فاکتور انعقادی چهار برنامه درمانی همزمان باید انجام شود: استراحت

(Rest)، گذاشتن کیسه یخ (Ice)، تحت فشار قرار دادن توسط باند کشی (compression)، بالا قرار دادن عضو از سطح بدن (Elevation).
در درمان هموفیلی توجه به نکات زیر ضروری است:

* سن بیمار، وضعیت سلامتی عمومی، وسعت بیماری، نوع و شدت هموفیلی، تحمل بیمار نسبت به داروهای اختصاصی و روش‌های درمانی، توجه به مرحله بیماری، عقیده و ترجیح بیمار.

* در صورت خونریزی لته مصرف کپسول ترانگزامیک اسید به مدت پنج تا ده روز مفید است. جهت پیشگیری از خونریزی بینی، مخاط بینی باید با پماد ویتامین A مرتب چرب شود.

* از تزریقات عضلانی در بیماران هموفیل باید اجتناب شود. از مصرف داروهای مؤثر بر پلاکت از جمله آسپرین و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی باید خودداری کرد.

* داروی انتخابی در کنترل درد در این بیماران استامینوفن می‌باشد. در صورت عدم تأثیر در کاهش درد، می‌توان از یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز از جمله سلکوکسیب به تنهایی یا در ترکیب با استامینوفن ساده یا کدیین استفاده شود. * بیماران هموفیل به ندرت دچار کم خونی فقر آهن می‌شوند زیرا اکثراً خونریزی آن‌ها داخلی بوده و آهن مجدداً جذب بدن می‌شود.

* کلیه فاکتورهای انعقادی در رده C بارداری قرار دارند. تأثیر این فرآورده‌ها روی جنین طی دوران بارداری مشخص نیست. در دوران حاملگی تنها در صورت ضرورت از این فاکتورها استفاده شود (۶، ۵، ۱).

* بیماران دریافت‌کننده فاکتور انعقادی باید از نظر واکنش‌های حساسیتی پایش و علائم حیاتی قبل و ضمن درمان ثبت شوند.
* هر دارو طبق دستورات کارخانه تولیدکننده و با حلال مربوط رقیق شود.

* در صورت مشاهده کاهش اثر درمانی دارو، باید با پزشک مشورت نمود، زیرا ممکن است کاهش اثر دارو به علت تشکیل آنتی‌بادی ضدفاکتور باشد.

■ منابع فاکتورهای انعقادی (۷)

* پلاسمای انسانی

* فاکتورهای انعقادی نوترکیب (Recombinant)
نکته: تفاوت عمده این دو شکل در خطر انتقال عفونت‌ها از جمله عفونت‌های ویروسی به انسان می‌باشد که احتمال آن با نوع پلاسمایی وجود دارد. تفاوت دیگر در ایمونوژنیسیته دارو است. در فرآورده‌های نوترکیب استفاده از رده‌های سلولی غیر انسانی باعث افزایش احتمال آلودگی و ایمونوژنیسیته می‌شود. هم‌چنین برخی تغییرات بعد از ترجمه از جمله گلیکوزیلاسیون و سولفات‌ها شدن باعث افزایش احتمال ایمونوژنیسیته در نوع نوترکیب می‌شود.

■ عوامل عفونی منتقل شده از طریق تزریق

فاکتورهای انعقادی مشتق از پلاسما

* خطر انتقال ویروس‌های عامل بیماری ایدز و هپاتیت با تزریق این فاکتورها وجود دارد.
* احتمال انتقال پریون عامل بیماری کروتزفلدژاکوب (CJD) یا همان بیماری جنون گاوی از طریق انتقال خون وجود دارد.

در آنتی‌بادی‌های با واکنش شدید، پس از تزریق فاکتورهای تغلیظ شده، تیتراژ آنتی‌بادی شدیداً بالا می‌رود و مدت‌ها بالا بر جا می‌ماند.

بیماران با مهارکننده خفیف، دشواری چندانی ندارند و تنها کافی است که میزانی بیشتر (دو تا سه برابر معمول) فاکتور به آنان تزریق شود ولی بیماران با مهارکننده واکنش شدید، با دشواری‌های درمانی جدی در زمان خونریزی‌ها رو به رو می‌شوند، زیرا باید برای آنان از ترکیباتی مانند کمپلکس پرترومبین فعال شده یا فاکتور هفت جهت کنترل بهتر خونریزی استفاده کرد (۱).

■ معرفی فاکتورهای انعقادی موجود در بازار ایران (۸، ۱)

فاکتور هشتم Factor VIII

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران

Octanate (250, 500, 1000 IU), Xyntha (250, 500, 1000, 2000 IU), Green VIII (250, 500 IU) Haemoctin (500, 1000 IU), Beriate P (500 IU), Haemofil M (500, 1000 IU), Kogenate FS (250, 500, 1000 IU), Immunate (250 IU/190 IU, 500 VIII/375 VWF), Emoclot (500 IU), Factan (500 IU), Safacto (500 IU)

Immunate : علاوه بر فاکتور ۸ دارای فاکتور فون ویلبراند نیز می‌باشد اما در ایران فقط جهت استفاده در هموفیلی A مورد تأیید می‌باشد.

Xyntha, Kogenate FS و Safacto انواع نوترکیب فاکتور ۸ موجود در بازار دارویی کشور می‌باشند.

□ مکانیسم اثر

نکته: با انتخاب اهداکننده مناسب، روش‌های جدید آزمایشگاهی و روش‌های جدید در فرآیند تولید این فرآورده‌ها، احتمال انتقال عوامل عفونی کاهش یافته است ولی همچنان این خطر در مورد عوامل عفونی یا ویروس‌های جدید ممکن است وجود داشته باشد و احتمال آن هیچگاه به صفر نمی‌رسد.

■ واکسیناسیون در بیماران هموفیلی

بیماران هموفیل باید مطابق با برنامه واکسیناسیون کشوری، ایمن شوند. همچنین توصیه می‌شود واکسن هیپاتیت B هرچه سریع‌تر به این افراد تزریق شود.

■ آنتی‌بادی علیه فاکتور انعقادی

پیدایش مهارکننده‌ها علیه فاکتور هشتم و نه، مساله‌ای جدی در درمان بیماران هموفیلی است. منظور از مهارکننده، گونه‌ای از آنتی‌بادی است که فاکتور هشتم و نه را غیرفعال می‌کند (معمولاً از نوع IgG). حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد بیماران هموفیلی شدید آنتی‌بادی مهارکننده می‌سازند که در هر زمانی از طول عمر آنان می‌تواند مشاهده شود، ولی معمولاً تولید آن در زیر پنج سال است. اگر بیماری که خونریزی او با تزریق میزانی معین از فاکتور انعقادی قطع می‌شده ناگهان به فرآورده بسیار بیشتری برای مهار خونریزی نیاز داشته باشد، باید به وجود مهارکننده مشکوک شد.

دو نوع مهارکننده وجود دارد: آنتی‌بادی‌های با واکنش خفیف. تزریق فاکتورهای تغلیظ شده در این بیماران، باعث شعله‌ور شدن ساخت آنتی‌بادی از سوی دستگاه دفاعی بدن نمی‌شود اما

سوزن شدن، کهیر، علائم وازوموتور (با تزریق سریع)، استفراغ

■ عوارض تزریق فاکتور ۸ نوترکیب بیشتر از ۱ درصد

سیستم اعصاب مرکزی: سردرد، درد، لرز، بی‌قراری

پوستی: خارش، راش، کهیر

گوارشی: تهوع، استفراغ، اسهال

خونی: افزایش مهارکننده‌های فاکتور ۸

موضعی: عفونت محل کاتر، واکنش محل تزریق

عصبی - عضلانی و اسکلتی: درد مفاصل، ضعف،

(کمردرد در کودکان شایع‌تر است)

گوشی: عفونت گوش

تنفسی: سرفه، نازوفارنژیت، درد حلقی -

حنجره‌ای، عفونت دستگاه تنفس فوقانی، احتقان

بینی، آبریزش بینی

متفرقه: تب، آسیب اندام

مساوی یا کمتر از ۱ درصد: بی‌اشتهایی،

مشکلات کاتر (دسترسی کاتر وریدی)، درد

قفسه سینه، سیانوز، هماتوم، واکنش‌های ازدیاد

حساسیتی، افزایش یا کاهش فشار خون، از دست

دادن هوشیاری، راش ماکوپاولی، تائیکاردی،

اتساع عروقی

□ موارد منع مصرف

از آنجا که فرآورده‌های نوترکیب حاوی

پروتئین‌های با منشأ موش، گاو و یا همستر هستند،

احتمال تشکیل آنتی‌بادی بر ضد آن و واکنش‌های

حساسیتی در بیمار وجود دارد.

□ هشدار و احتیاط مصرف

فاکتور ۸، فاکتور انعقادی ضد هموفیلی است که از هر دو نوع نوترکیب و مشتق از پلاسما در بازار دارویی ایران در دسترس می‌باشد. فاکتور هشت توسط پروتازهایی که در مسیر داخلی انعقاد تشکیل می‌شوند، فعال شدن فاکتور ۱۰ را تنظیم می‌کند. فاکتور ۱۰ فعال، پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند که به نوبه خود فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند. از آنجایی که در پروسه مشتق‌سازی فاکتور ۸ از پلاسما، تفکیک فاکتور فون ویلبراند از فاکتور ۸ دشوار می‌باشد، ممکن است برخی از برندهای فاکتور ۸ دارای مقادیر غیر درمانی از فاکتور فون ویلبراند نیز باشند.

□ موارد مصرف

* کنترل و پیشگیری از خونریزی در کودکان و

بزرگسالان مبتلا به هموفیلی A

* کنترل و پیشگیری از خونریزی در بیمارانی

دارای مهارکننده‌های اکتسابی فاکتور هشت در

جریان خون

* پروفیلاکسی خونریزی قبل جراحی در بیماران

مبتلا به هموفیلی A

■ عوارض تزریق فاکتور انعقادی مشتق از پلاسما

بیشتر از ۱ درصد (محدود به موارد مهم یا تهدیدکننده حیات)

آنمی همولیتیک حاد، آنافیلاکسی (نادر)، تاری

دید، تنگی قفسه سینه، لرز، خواب‌آلودگی، تب،

افزایش فیبرینوژن در خون، سردرد، تمایل به

خونریزی، واکنش ازدیاد حساسیتی (نادر)، افزایش

مهارکننده‌های فاکتور ۸، عصبانیت، بی‌حالی، تهوع،

درد در ناحیه تزریق، ناراحتی معده، احساس سوزن

کردن فاکتور VIII ضروری است. تجویز این فرآورده باعث افزایش سطح فاکتور ضد هموفیلی در پلاسمای خون بیماران هموفیلی نوع B شده و از خونریزی خودبه‌خودی یا بعد از تروما در این بیماران جلوگیری می‌کند.

□ موارد مصرف

فاکتور IX برای پیشگیری و کنترل خونریزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور IX مصرف می‌شود. این دارو در درمان خونریزی ناشی از ضدانعقادهای خوراکی در موارد اضطراری، در بیمارانی که غلظت مورد نیاز فاکتور IX با انفوزیون پلازما بدست نمی‌آید و زمانی که جبران حجم خون و گلبول‌های قرمز ضروری نباشد، مصرف می‌شود.

□ عوارض جانبی

سیستم اعصاب مرکزی: لرز، تب، سردرد، بی‌حالی، خواب‌آلودگی، احساس سوزش در فک و جمجمه

قلبی - عروقی: گرگرفتگی، ترومبوز، تغییرات نبض و فشار خون

پوستی: راش، کهیر، حساسیت به نور

گوارشی: تهوع، استفراغ، اسهال

خونی: انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)

کبدی: افزایش سطح سرمی آلکالین فسفاتاز، افزایش ALT و AST

موضعی: ناراحتی در محل تزریق (سوزش)، واکنش محل تزریق، درد محل تزریق

عصبی - عضلانی و اسکلتی: سفتی گردن

چشمی: اختلال بینایی

تنفسی: رینیت آلرژیک، آسم، ادم حنجره

سایر عوارض: تب (شامل تب گذرا متعاقب

تولید آنتی‌بادی علیه فاکتور ۸ با مصرف آن گزارش شده است. نشانه‌های تشکیل آنتی‌بادی باید پایش شود. تولید آنتی‌بادی در هر زمانی ممکن است رخ دهد اما در کودکان جواتر مبتلا به هموفیلی شدید شایع‌تر است.

واکنش‌های ازدیاد حساسیتی: در صورت بروز، دارو باید قطع شود و درمان مناسب تجویز گردد. شرایط نگهداری: فرآورده‌های یخچالی، قبل از رقیق شدن در دمای ۸- تا ۲ درجه سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شوند. از برندهای موجود در بازار ایران نوع Haemoctin می‌تواند در دمای زیر ۲۵ درجه نگهداری شود، در حالی که سایر برندها یخچالی می‌باشند. شرایط نگهداری هر محصول پس از آماده‌سازی مطابق دستور شرکت سازنده متفاوت است.

■ فاکتور انعقادی Factor IX

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران

Mononine (250, 500, 1000 IU), Aimafix (500, 1000 IU), Berinin P (600, 1200 IU), Haemonine (500, 1000 IU), Octanine (500, 1000 IU), Immunine* (600, 1200 IU)

Immunine کنسنتره فاکتور ۹ است که علاوه بر فاکتور ۹ دارای مقادیر غیر درمانی فاکتورهای VII، II و X نیز می‌باشد که جهت درمان بیماران مبتلا به هموفیلی نوع B مصرف می‌شود.

□ مکانیسم اثر

فاکتور انعقادی ضد هموفیلی است که نوع پلاسمایی آن در ایران در دسترس می‌باشد. فاکتور IX در سیستم انعقاد داخلی، برای فعال

تزریق سریع)

بیشتر از ۱ درصد (مربوط به عوارض مهم یا تهدیدکننده حیات)

خونریزی مغزی، سیانوز، کاهش پاسخ درمانی، تولید آنتی‌بادی مهارکننده علیه فاکتور ۹، افت فشار خون، انفارکتوس میوکارد (در مقادیر بالا)، آمبولی ریوی (در مقادیر بالا)، سندروم ورید اجوف فوقانی (در نوزادان).

□ **موارد منع مصرف**

در موارد واکنش‌های ازدیاد حساسیتی به ماده دارویی از جمله آنافیلاکسی.

□ **هشدار و احتیاط مصرف**

تولید آنتی‌بادی: با مصرف فاکتور ۹ گزارش شده است (معمولاً در ۱۰ تا ۲۰ روز اول تماس اتفاق می‌افتد). خطر واکنش‌های ازدیاد حساسیتی در این بیماران بیشتر است.

واکنش‌های ازدیاد حساسیتی: این واکنش‌ها و آنافیلاکسی با مصرف فاکتور ۹ گزارش شده است. واکنش‌های تأخیری (تا ۲۰ روز پس از انفوزیون) در بیماران که مواجهه قبلی نداشته‌اند نیز ممکن است رخ دهد. به علت احتمال بروز واکنش‌های حساسیتی، ۱۰ تا ۲۰ تزریق اول باید تحت نظر پزشک صورت گیرد. واکنش‌های ازدیاد حساسیتی ممکن است مرتبط با تولید مهارکننده علیه فاکتور ۹ باشند. بنابراین، بیماران که واکنش حساسیتی را تجربه می‌کنند، باید از نظر مهارکننده ارزیابی شوند. **وقایع ترومبوتیک:** از نظر علائم و نشانه‌های انعقاد داخل عروقی یا ترومبوز بیماران باید بررسی شوند. خطر بروز ترومبوز معمولاً با استفاده از کنسانتره‌های کمپلکس فاکتور ۹ مرتبط است.

اما با محصولاتی که فقط حاوی فاکتور ۹ هستند نیز وجود دارد. این فرآورده در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، پس از جراحی، نوزادان، یا بیماران در خطر ترومبوآمبولی، انعقاد داخل عروقی منتشر، یا مشکلات ترومبوآمبولی باید با احتیاط مصرف شود.

□ **شرایط نگهداری**

انواع یخچالی، قبل از رقیق شدن باید در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شوند. Berinin P در دمای ۲۵-۲ درجه قابل نگهداری است. Immunine در طول عمر قفسه‌ای خود به مدت حداکثر سه ماه و Mononine تا حداکثر یک ماه در دمای ۲۵ درجه قابل نگهداری است. شرایط نگهداری هر محصول پس از آماده‌سازی مطابق دستور شرکت سازنده متفاوت است.

■ **فاکتور VII Y Factor**

□ **محصولات موجود در بازار دارویی ایران**

Aryoseven: 1.2, 2.4, 4.8 mg

NovoSeven RT: 1 mg; 2 mg; 5 mg; 8 mg

□ **مکانیسم اثر**

فاکتور انعقادی Y نوترکیب باعث فعال شدن مسیر خارجی آبشار انعقادی در جریان خون می‌گردد. در بیماران مبتلا به هموفیلی مادرزادی A و B که مبتلا به کمبود فاکتورهای انعقادی هشت و نه می‌باشند، به‌طور معمول در هنگام بروز اپیزود خونریزی یا جهت پیشگیری از خونریزی حین عمل جراحی، فاکتورهای انعقادی هشت و نه تزریق می‌گردد. تعدادی از این بیماران در طول زمان و در اثر دریافت مکرر این فاکتورها شروع به ساختن آنتی‌بادی‌های مهارکننده یا خنثی‌کننده

عروقی منتشر، افزایش فیبرینولیز، پورپورا
کبدی: آزمون‌های غیرطبیعی عملکرد کبد
عصبی - عضلانی و اسکلتی: اوستئوآرتریت
کلیوی: اختلال عملکرد کلیوی
دستگاه گوارش: تهوع، استفراغ
تنفسی: پنومونی
موضعی: واکنش محل تزریق
پوستی: راش، کهیر، خارش
سایر عوارض: تب، کاهش پاسخ درمانی
بیشتر از ۱ درصد

محدود به موارد مهم یا تهدیدکننده حیات:
 شوک آنافیلاکسی، آنافیلاکسی، آنژین صدری،
 آنژیوادم، تولید آنتی‌بادی، آمبولی شریانی (شکیه)،
 ترومبوز شریانی (اندام، شبکیه)، انفارکتوس روده،
 انفارکتوس مغزی، ایسکمی مغزی، حوادث مغزی
 عروقی، ترومبوز ورید عمقی، ترومبوز شریان
 کبدی، واکنش ازدیاد حساسیتی، ایمونوژنیسیته،
 افزایش محصولات حاصل از تجزیه فیبرین،
 ترومبوز داخل قلبی، فلبیت موضعی، انفارکتوس
 میوکارد، ایسکمی میوکارد، تهوع، انسداد شریان
 مغزی، ایسکمی محیطی، ترومبوز ورید پورت،
 آمبولی ریوی، ترومبوز شریان کلیوی، ترومبوفلبیت،
 ترومبوز وریدی در محل تزریق.

□ موارد منع مصرف

حساسیت به دارو یا دیگر ترکیب‌های
 فرمولاسیون، بیماران با حساسیت شناخته شده
 به پروتئین‌های گاو، موش و همستر.

□ هشدار و احتیاط مصرف

تولید آنتی‌بادی: در بیماران مبتلا به نقص
 فاکتور ۷، چنانچه فعالیت فاکتور به سطح مورد

نسبت به آن‌ها می‌کنند. این مهارکننده‌ها به تدریج
 به سطحی می‌رسد که تمام فاکتور انعقادی هشت
 و نه تزریق شده به بیمار را خنثی کرده و مانع از
 تأثیر انعقادی آن‌ها می‌گردند. در این حالت مصرف
 فاکتور هفت انعقادی فعال شده در مقادیر نسبتاً بالا
 ($90 - 120 \mu\text{g}/\text{k}$) در این بیماران با دور زدن (بای
 پس کردن) فاکتورهای انعقادی هشت و نه در مسیر
 آبشار انعقادی باعث فعال شدن فرآیند انعقاد خون و
 نهایتاً قطع خونریزی فعال در این بیماران می‌گردد.

□ موارد مصرف

درمان اپیزودهای خونریزی و کنترل خونریزی
قبل از عمل: در بزرگسالان و کودکان مبتلا به
 هموفیلی A یا B دارای مهارکننده، نقص مادرزادی
 فاکتور ۷، بیماری ترومبوآستنی گلانزمن مقاوم به
 تزریق پلاکت، بیماری هموفیلی اکتسابی. به صورت
 Off-Label جهت کنترل خونریزی مقاوم پس از
 جراحی قلب در بیماران غیر هموفیل، خونریزی
 مغزی مرتبط با وارفارین.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض به دنبال مصرف دارو راش و
 تب و خطرناک‌ترین عوارض، وقایع ترومبوآمبولیک
 می‌باشد.

۱ تا ۱۰ درصد

قلبی - عروقی: ترومبوز، برادیکاردی، افزایش
 فشار خون، ادم، افت فشار خون
سیستم اعصاب مرکزی: بیماری عروق مغزی،
 سردرد، درد

عدد درون ریز و متابولیک: کاهش سطح
 فیبرینوژن سرم
خونی: کاهش زمان پروترومبین، انعقاد داخل

انتظار نرسد، زمان پروترومبین تصحیح نشود، یا خونریزی کنترل نشود (با مقدار مصرف توصیه شده)، به تشکیل آنتی‌بادی باید مشکوک شد و آنالیز آنتی‌بادی انجام داد.

واکنش ازدیاد حساسیتی: شامل آنافیلاکسی با استفاده از فاکتور ۷ گزارش شده است. در صورت بروز واکنش حساسیتی دارو قطع و درمان مناسب باید تجویز شود.

وقایع ترومبوآمبولیک: وقایع ترومبوتیک جدی شریانی و وریدی متعاقب تجویز فاکتور ۷ (نوترکیب) گزارش شده است. تمامی بیماران دریافت‌کننده فاکتور ۷ باید از نظر بروز علائم و نشانه‌های فعال شدن سیستم انعقادی و از نظر ترومبوز پایش شوند.

□ شرایط نگهداری

قبل از حل کردن پودر داخل حلال محصول آریوسون در دمای ۸ - ۲ درجه یخچال نگهداری شود. در صورت عدم تزریق فوری پس از آماده سازی، در دمای ۸ - ۲ درجه سانتی‌گراد حداکثر تا ۲۴ ساعت قابل نگهداری می‌باشد.

■ Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent (FEIBA)

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران پودر لیوفیلیزه جهت تزریق وریدی: ۵۰۰ و ۱۰۰۰ واحد، قدرت هر ویال فیبا بر اساس فعالیت میانبری مهارکننده فاکتور ۸ بیان شده است.

□ مکانیسم اثر

کنسانتره کمپلکس فعال پروترومبین (مشتق از پلاسما) با فعالیت میانبری روی آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه فاکتور هشت هموستاز را برقرار می‌کند.

فایا عمدتاً محتوی فاکتورهای غیرفعال X، IX، II و فاکتور فعال VII است. همچنین حاوی واحدهای تقریباً برابری از فعالیت میانبری بر مهارکننده فاکتور هشت و فاکتورهای کمپلکس پروترومبین است.

□ موارد مصرف

پیشگیری و درمان در بیماران مبتلا به هموفیلی A یا B که در آن‌ها مهارکننده فاکتور VIII یا IX ایجاد شده است.

خونریزی در بیماران هموفیلی، کنترل خونریزی قبل از جراحی در بیماران هموفیلی، پروفیلاکسی رایج وقایع خونریزی دهنده در بیماران هموفیلی.

Label. Off: هموفیلی اکتسابی با مهارکننده‌های فاکتور ۸ و ۹، درمان خونریزی‌های تهدیدکننده حیات مرتبط با دایبگاترون.

□ عوارض جانبی

قلبی - عروقی: کاهش فشار خون، درد یا ناراحتی در قفسه سینه، گرگرفتگی، افزایش یا افت فشار خون، انفارکتوس میوکارد، تائیکاردی، ترومبوآمبولی

سیستم اعصاب مرکزی: لرز، سرگیجه، تب، سردرد، اختلال در حس لامسه (شامل ناحیه صورت)، ضعف، پاراستزی، خواب‌آلودگی

پوستی: آنژیوادم، کهیر، راش، خارش
گوارشی: ناراحتی در ناحیه شکم، اسهال، اختلال حس چشایی، تهوع، استفراغ

خونی: انعقاد داخل عروقی منتشر، سکنه مغزی (آمبولی/ترومبوز)، ترومبوز (شریانی/وریدی)

موضعی: درد در ناحیه تزریق
تنفسی: برونکواسپاسم، سرفه، تنگی نفس،

بعد از نگهداری در دمای اتاق نباید مجدداً داخل یخچال قرار گیرد. بلافاصله پس از آماده‌سازی باید تزریق شود.

■ **کنسانتره کمپلکس پروترومبین غیرفعال (مشتق از پلاسما)**

PCC

(Prothrombin Complex Concentrate)

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران

Prothrombin complex concentrate, 3 -

factor

Uman Complex: 500 IU

Prothrombin complex concentrate, 4 -

factor

Beriplex P/N: 500, 1000 IU

Octaplex: 500, 1000 IU

□ **مکانیسم اثر**

اصطلاح کمپلکس پروترومبین (PCC) برای دو دسته فرآورده استفاده می‌شود. کمپلکس فاکتور ۹ و کمپلکس پروترومبین. در واقع کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین به دو دسته ۴ فاکتوری و ۳ فاکتوری دسته‌بندی می‌شوند. کنسانتره‌های ۴ فاکتور (فاکتور X، IX، VII، II، پروتئین C و S) شامل، Beriplex P/N و Octaplex حاوی مقادیر درمانی از فاکتور ۷ هستند. کمپلکس‌های سه فاکتوری (فاکتور X، IX، II) شامل Uman Complex که حاوی مقادیر جزیبی یا غیر درمانی از فاکتور ۷ هستند و کمپلکس فاکتور ۹ نیز نامیده می‌شوند. کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین باعث افزایش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین

آمبولی ریه، خس خس

متفرقه: واکنش‌های آلرژیک (شامل آنافیلاکسی)، افزایش پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن خاص، ازدیاد حساسیت

□ **موارد منع مصرف**

آنافیلاکسی شناخته شده یا ازدیاد حساسیت جدی به کمپلکس انعقادی ضد‌مهارکننده یا هر یک از اجزای فرمولاسیون از جمله عواملی از سیستم تولیدکننده کینین، انعقاد داخل عروقی منتشر، ترومبوز حاد یا آمبولی (از جمله انفارکتوس میوکارد)

□ **هشدار و احتیاط مصرف**

واکنش‌های آلرژیک: واکنش‌های آنافیلاکسی جدی با تجویز این دارو گزارش شده است.

وقایع ترومبوآمبولی: از جمله ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی، انعقاد داخل عروقی منتشر، انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی به ویژه با مقادیر بالا و یا در بیماران با عوامل خطر ترومبوز گزارش شده است. بیماران دریافت‌کننده کمپلکس انعقادی ضد‌مهارکننده را باید از نظر علائم و نشانه‌های ترومبوز به خصوص زمانی که مقدار مصرف بالاتر از ۱۰۰ واحد در کیلوگرم تجویز می‌شود، بررسی کرد. با مصرف همزمان عوامل ضدفیبرینولیز (ترانگزامیک اسید و آمینوکاپروویک اسید) خطر بروز وقایع ترومبوآمبولی ممکن است افزایش یابد. از مصرف همزمان خودداری یا استفاده از آنتی‌فیبرینولیتیک حداقل ۱۲ ساعت به تأخیر بیندازید.

□ **شرایط نگهداری**

در دمای ۸ - ۲ درجه نگهداری شود. فایبا می‌تواند در طول عمر قفسه‌ای خود به مدت ۶ ماه در دمای اتاق (حداکثر تا ۲۵ درجه) نگهداری شود.

X، VII، IX، II) K می‌شوند. فاکتور IX، II، و X بخشی از مسیر داخلی انعقادی هستند، در حالی که فاکتور VII جزئی از مسیر خارجی است. این فرآورده‌ها جهت کنترل خونریزی ناشی از کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K تجویز می‌شوند.

□ موارد مصرف کمپلکس پروترومبین (متشکل از ۴ فاکتور)

درمان کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، در بیمارانی که آنتاگونیست‌های ویتامین K (وارفارین) مصرف می‌کنند، جهت خنثی کردن اثرات وارفارین در موارد خونریزهای شدید یا موارد نیاز به انجام فرآیندهای تهاجمی/جراحی فوری.

□ موارد مصرف کمپلکس فاکتور ۹ (متشکل از ۳ فاکتور)

پیشگیری یا درمان خونریزی در بیماران مبتلا به نقص فاکتور ۹ (هموفیلی B)

□ عوارض جانبی گزارش شده با نوع ۴ فاکتوری ۱ تا ۱۰ درصد

قلبی - عروقی: افت فشار خون، تائیکاردی، فیبریلاسیون دهلیزی، افزایش فشار خون، آمبولی ریوی، ادم ریوی، حوادث عروق مغزی، مشکلات محل فیستول شریانی وریدی، درد قفسه سینه، ترومبوز ورید عمقی، ترومبوز وریدی

سیستم اعصاب مرکزی: سردرد، بی‌خوابی، خونریزی مغزی، تغییرات وضعیت ذهنی

غدد درون ریز و متابولیک: ازدیاد حجم، هیپوکالمی

گوارشی: تهوع و استفراغ، یبوست، اسهال
خونی: آنمی، طولانی شدن زمان خونریزی
(جراحی پوست، کوفتگی، هماتوم زیر پوستی)

کبدی: افزایش ترانس آمینازهای سرم
ایمنولوژیک: تولید آنتی‌بادی
موضعی: احساس سوزش در ناحیه تزریق
عصبی - عضلانی و اسکلتی: درد مفاصل
تنفسی: جمع شدن مایع در فضای پلور ریه، دیسترس تنفسی، خس خس

گزارش‌های پس از ورود دارو به بازار /

گزارش‌های موردی (محدود به موارد مهم یا تهدیدکننده حیات): آنژیوادم، ترومبوز شریانی، برونکواسپاسم، انعقاد داخل عروقی منتشر، واکنش‌های ازدیاد حساسیتی، انفارکتوس میوکارد، ایسکمی محیطی، مشکلات ترومبوآمبولی، ترومبوز، حملات گذرای ایسکمی، نارسایی وریدی

□ عوارض جانبی گزارش شده با نوع ۳ فاکتوری

قلبی - عروقی: گرگرفتگی، ترومبوز (برخی مواقع کشنده)

سیستم اعصاب مرکزی: لرز، تب، سردرد، ضعف، خواب آلودگی

پوستی: راش، کهیر
گوارشی: تهوع، استفراغ
خونی: انعقاد داخل عروقی منتشر
عصبی - عضلانی و اسکلتی: پارستزی
تنفسی: تنگی نفس

متفرقه: شوک آنافیلاکسی، تولید آنتی‌بادی‌های فاکتور انعقادی، ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (با فرآورده‌های حاوی هپارین از جمله Uman Complex)

□ موارد منع مصرف

واکنش‌های ازدیاد حساسیتی (از جمله آنافیلاکسی یا واکنش جدی سیستمیک) به کمپلکس پروترومبین یا هر یک از اجزای فرمولاسیون،

بوده که جهت درمان بیماری هموفیلی A و بیماری فون ویلبراند تجویز می‌شود. فاکتور هشت، کوفاکتوری است که جهت فعال کردن فاکتور ده و متعاقباً تشکیل ترومبین و فیبرین لازم است. فاکتور فون ویلبراند باعث تجمع پلاکتی و چسبیدن آنها به سطح اندوتلیوم آسیب دیده عروقی می‌شود. این فاکتور همچنین به عنوان حاصل فاکتور هشت عمل می‌کند.

□ موارد مصرف

الف - هموفیلی نوع A (Alphanate) و P-Haemate: درمان و پیشگیری از خونریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی A.
نکته: این فرآورده‌ها در ایران فقط جهت درمان بیماری فون ویلبراند مورد تأیید سازمان غذا و دارو هستند.

Wilate: به علت وجود نسبت یک به یک فاکتور ۸ و فاکتور فون ویلبراند، این محصول در هموفیلی A مورد تأیید FDA نیست.

ب - بیماری فون ویلبراند

Alphanate: پروفیلاکسی فرآیندهای جراحی یا تهاجمی در بیماران مبتلا به فون ویلبراند زمانی که دسموپرسین غیرموثر باشد یا منع مصرف داشته باشد. برای بیماران مبتلا به فون ویلبراند شدید که قرار است تحت جراحی مازور قرار گیرند مورد مصرف ندارد.

P-Haemate: درمان خونریزی ناشی از تروما یا خودبه خودی همچنین پیشگیری از خونریزی بیش از حد حین و پس از جراحی در بیماران مبتلا به فون ویلبراند شدید، نوع خفیف تا متوسط زمانی که استفاده از دسموپرسین کافی نباشد.

انعقاد داخل عروقی منتشر، ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین. به دلیل این که PCC حاوی مقادیر اندکی هپارین می‌باشد، نباید در موارد ترومبوسیتوپنی تیپ II ناشی از هپارین تجویز شود.

□ موارد هشدار

تشکیل آنتی‌بادی، واکنش‌های ازدیاد حساسیتی، وقایع ترومبوآمبولی

□ موارد احتیاط

در بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن یا پیوند کبد و همچنین در شرایط انعقاد پذیری بالا در بیماران دریافت کننده آنتاگونیست‌های ویتامین K باید با احتیاط مصرف شود.

□ شرایط نگهداری

در دمای ۸-۲ درجه نگهداری شود. بلافاصله پس از آماده‌سازی باید مورد مصرف قرار گیرد.

■ Factor VIII/Von Willebrand Complex

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران

Alphanate: Factor VIII 500 IU/600 von Willberand factor, Factor VIII 1000 IU/1200 von Willberand factor, Factor VIII 1500 IU/1800 von Willberand factor

Haemate - P: 250 VIII/VWF 600, 500 VIII/VWF 1200, 1000 VIII/VWF 2400

Wilate: 500 VIII /VWF 500, 1000 VIII /VWF1000

□ مکانیسم اثر

کمپلکس VIII/VWF مشتق از پلاسما حاوی فاکتور ضد هموفیلی ۸ و فاکتور فون ویلبراند

نکته: جهت پروفیلاکسی اپیزودهای خونریزی خودبه‌خودی مورد مصرف ندارد.

Wilate: درمان و کنترل خونریزی و پروفیلاکسی قبل از عمل جراحی در اطفال و بزرگسالان مبتلا به بیماری فون ویلبراند استفاده می‌شود.

نکته: برندهای مختلف کمپلکس فاکتور ۸/فون ویلبراند یکسان نیستند و نباید به جای یکدیگر استفاده شوند.

□ عوارض جانبی

قلبی - عروقی: ادم صورت، ادم محیطی، اتساع عروقی، درد قفسه سینه، افت فشار وضعیتی، فلیبیت، آمبولی ریه، هماتوم ساب دورال، ترومبوفلیبیت

سیستم اعصاب مرکزی: لرز، خستگی، درد، پارستزی، سرگیجه، خونریزی مغزی، خواب آلودگی، سردرد، بی‌خوابی

پوستی: راش پوستی، خارش، کهیر، تعریق

عدد درون ریز و متابولیک: هیپرمنوره

گوارشی: تهوع (پس از جراحی)، یبوست، خونریزی گوارشی، گلودرد، استفراغ

تناسلی - ادراری: احتباس ادراری، عفونت دستگاه ادراری

خونی: خونریزی (پس از جراحی)، سودوترومبوسیتوپنی (شدید)، آنمی، کاهش هماتوکریت، افزایش مهارکننده‌های فاکتور ۸، تولید مهارکننده فاکتور فون ویلبراند

کبدی: افزایش ALT سرمی

ازدیاد حساسیتی: آنافیلاکسی، واکنش ازدیاد حساسیتی

عفونی: عفونت، سپسیس

موضعی: درد محل تزریق

عصبی - عضلانی و اسکلتی: درد مفاصل، درد اندام، کمر درد

کلیوی: پیلونفریت

تنفسی: دیسترس تنفسی، سرفه، التهاب گلو

متفرقه: درد بعد از جراحی، تب

گزارش‌های موردی/بعد از ورود دارو به بازار (محدود به موارد مهم یا تهدیدکننده حیات): تولید آنتی‌بادی، ایست قلبی تنفسی، همولیز، ازدیاد حجم، بزرگ شدن غده پاروتید، تشنج، شوک، تاقیکاردی، مشکلات ترومبوآمبولی، ترومبوز وریدی

□ موارد منع مصرف

سابقه واکنش‌های شدید حساسیتی یا آنافیلاکسی به فاکتور هشت یا فاکتور فون ویلبراند؛ حساسیت به فرآورده یا دیگر اجزای آن.

□ موارد احتیاط مصرف

تولید آنتی‌بادی: آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (مهارکننده‌ها) علیه فاکتور ۸ یا فاکتور فون ویلبراند با مصرف این محصول به ویژه در بیماران مبتلا به نوع سوم (شدید) بیماری فون ویلبراند ممکن است تشکیل شود.

واکنش‌های ازدیاد حساسیتی: واکنش‌های آلرژیک از جمله آنافیلاکسی مشاهده شده است، بیمار به دقت حین تزریق پایش شود. بیمارانی که واکنش آنافیلاکسی نشان می‌دهند باید از نظر وجود مهارکننده بررسی شوند.

وقایع ترومبوزی: خطر وقایع ترومبوآمبولی با استفاده مداوم از این محصول ممکن است افزایش یابد. غلظت‌های فاکتور فون ویلبراند و فاکتور ۸ به دقت بررسی شود، در بیماران فون ویلبراند دارای عامل خطر ترومبوز با احتیاط مصرف شود. بروز

ترومبوز ممکن است در زنان افزایش یابد. واکنش‌های واژوموتور: تزریق سریع این محصول‌ها می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های واژوموتور گردد.

□ شرایط نگهداری

Haemate P در دمای زیر ۲۵ درجه نگهداری شود. پس از آماده‌سازی باید طی ۸ ساعت تزریق شود. Wilate در دمای ۸ - ۲ درجه نگهداری شود و تا دو ماه در دمای زیر ۲۵ درجه قابل نگهداری می‌باشد (پس از دو ماه از زمان خروج از یخچال قابل استفاده نیست). پس از آماده‌سازی طی ۴ ساعت باید تزریق گردد.

■ فاکتور انعقادی XIII (مشتق از پلاسما) Factor XIII

□ محصولات موجود در بازار دارویی ایران

Fibrogammin P: Injection, Powder: 250, 1250 IU

□ مکانیسم اثر

فاکتور XIII یک ترانس گلوتامیناز هتروداایمر بوده که دو جایگاه کاتالیتیک (زیر واحد A) و دو جایگاه حمل (زیر واحد B) دارد. ترومبین در حضور یون کلسیم، فاکتور XIII را به فرم فعال تبدیل می‌کند. فاکتور XIII فعال با تأثیر روی فیبرین کمک به تشکیل یک لخته پایدار و غیرمحلول می‌کند.

□ موارد مصرف

پروفیلاکسی ایپزودهای خونریزی و کنترل خونریزی قبل از عمل جراحی در بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور ۱۳.

□ عوارض جانبی

□ کمتر از ۱ درصد

سیستم اعصاب مرکزی: لرز، تب، سردرد

پوستی: قرمزی، خارش، راش

خونی: هماتوم، افزایش سطح ترومبین -

آنتی‌ترومبین

کبدی: افزایش سطح LDH

عصبی - عضلانی و اسکلتی: درد مفاصل،

التهاب مفصل

متفرقه: واکنش ازدیاد حساسیتی

بیشتر از ۱ درصد (محدود به موارد مهم یا

تهدیدکننده حیات)

ایسکمی حاد، آنافیلاکسی، آنتی‌بادی‌های

مهارکننده فاکتور ۱۳، ترومبوآمبولی

□ موارد منع مصرف

سابقه آنافیلاکسی یا واکنش‌های جدی سیتیمیک

به مشتقات پلاسما یا حساسیت به هر یک از اجزای

فرمولاسیون.

□ هشدار و احتیاط مصرف

تولید آنتی‌بادی، واکنش‌های ازدیاد حساسیتی، وقایع ترومبوزی. فیبروگامین دارای ۱۱۶/۶ - ۱۸۳/۳ میلی‌گرم سدیم به ازای هر مقدار مصرف (وزن بدن ۷۵ کیلوگرم، در صورتی که مقدار مصرف حداکثر روزانه) ۲۶۲۵ واحد (مصرف شود) است. بنابراین، در بیماران تحت رژیم کم نمک با احتیاط مصرف شود.

□ شرایط نگهداری

در دمای ۸ - ۲ درجه نگهداری شود. از آن جایی

که این محصول فاقد نگهدارنده می باشد، بلافاصله پس از آماده سازی بهتر است مورد مصرف قرار گیرد. در صورت آماده سازی در شرایط آسپتیک، حداکثر تا ۸ ساعت در دمای یخچال قابل نگهداری است.

■ **فیبرینوژن (مشتق از پلاسما) FIBRINOGEN**

□ **محصولات موجود در بازار دارویی ایران**

Haemocompletan P: Injection, Powder

Lyophilized 1g

نکته: محتوی 20 mg/ml فیبرینوژن پس از آماده سازی با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر است (حلال آن فقط آب مقطر است).

□ **مکانیسم اثر**

فیبرینوژن (فاکتور یک) سوبسترای فیزیولوژیکی ترومبین، فاکتور XIIIa و پلاسمین می باشد. در نقص مادر زادی فیبرینوژن، دارو جایگزین مقادیر مورد نیاز در وقوع انعقاد خون می شود.

□ **موارد مصرف**

درمان اپیزودهای خونریزی دهنده حاد در بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فیبرینوژن از جمله شرایط فقدان فیبرینوژن در خون و کمی فیبرینوژن خون

□ **عوارض جانبی**

کمتر از ۱ درصد

سیستم اعصاب مرکزی: تب، سردرد
گزارش های موردی و/یا پس از ورود دارو به بازار:
واکنش های آلرژیک، آنافیلاکسی، ترومبوز شریانی، لرز، DVT، تنگی نفس، انفارکتوس میوکارد، تهوع، آمبولی ریوی، راش، ترمبوآمبولی، استفراغ

□ **موارد منع مصرف**

واکنش های ازدیاد حساسیتی فوری و شدید از جمله آنافیلاکسی به فیبرینوژن یا هر یک از اجزای فرمولاسیون.

□ **هشدار و احتیاط مصرف**

واکنش های ازدیاد حساسیتی: از جمله کهیر، تنگی قفسه سینه، خس خس، افت فشار خون، آنافیلاکسی ممکن است رخ دهد.

حوادث ترومبوزی: ترومبوز در بیماران مبتلا به نقص فیبرینوژن به صورت خودبخودی با یا بدون درمان جایگزینی با فیبرینوژن ممکن است رخ دهد.

□ **شرایط نگهداری**

در دمای زیر ۲۵ درجه نگهداری شود. پس از آماده سازی از نظر فیزیکوشیمیایی حداکثر تا ۸ ساعت در دمای اتاق پایدار است (پس از آماده سازی نباید داخل یخچال گذاشته شود).

خلاصه (۱، ۹، ۱۰)

مقدار مصرف معمول	مورد مصرف	فاکتور انعقادی
فرمول محاسبه مقدار مصرف فاکتور ۸: (سطح هدف فاکتور ۸ - سطح پایه فاکتور ۸) × وزن بدن 0/5IU/kg ×	پیشگیری و کنترل خونریزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۸	فاکتور ۸

خلاصه (۱، ۹، ۱۰)		
فاکتور انعقادی	مورد مصرف	مقدار مصرف معمول
فاکتور ۹	پیشگیری و کنترل خونریزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۹	فرمول محاسبه مقدار مصرف فاکتور ۹ : (سطح هدف فاکتور ۹ - سطح پایه فاکتور ۹) × وزن بدن × 0/8IU/kg
فاکتور ۷	هموفیلی نوع A و B دارای مهارکننده، پروفیلاکسی خونریزی در جراحی، ترومبوآستنی گلانزمن	مقدار مصرف اولیه : 90µg/kg توالی تجویز و مدت درمان بستگی به شدت خونریزی یا نوع جراحی دارد.
	نقص مادرزادی فاکتور ۷ هموفیلی اکتسابی	15-30 µg/kg 70-90 µg/kg
فیفا	پیشگیری و درمان خونریزی در هموفیلی A و B دارای مهارکننده، خونریزی در بیماران هموفیلی، کنترل خونریزی قبل از جراحی در بیماران هموفیلی، پروفیلاکسی روتین وقایع خونریزی دهنده در بیماران هموفیلی.	مقدار مصرف معمول 50-100 IU/kg حداکثر مقدار مصرف روزانه 200 IU/kg/day
کمپلکس پروترومبین غیرفعال	درمان کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، جهت خنثی کردن اثرات وارفارین در موارد خونریزی‌های شدید یا موارد نیاز به انجام فرآیندهای تهاجمی/جراحی فوری.	مقدار مصرف: براساس میزان INR، فاکتور PCC در عرض ۱۵ - ۱۰ دقیقه به صورت وریدی تزریق می‌شود. INR Dose 2 - < 4 25 units/kg 4 - 6 35 units/kg > 6 50 units/kg
کمپلکس فاکتور ۸/فون ویلبراند	هموفیلی A بیماری فون ویلبراند	میزان افزایش مورد انتظار فاکتور ۸ × وزن × 0/5IU/kg در بیماری فون ویلبراند، مقدار مصرف بر اساس واحد فاکتور فون ویلبراند/ریستوستین (VWF:RCO) بیان می‌شود. مقدار مصرف معمول 40-80IU/Kg از فاکتور فون ویلبراند: ریستوستین مورد نیاز است. یک واحد در کیلوگرم از VWF:RCO سطح این فاکتورها را در خون به میزان ۲ درصد افزایش می‌دهد.
فاکتور ۱۳	پروفیلاکسی خونریزی در نقص مادرزادی فاکتور ۱۳	مقدار مصرف اولیه : 40IU/kg مقدار مصرف نگهدارنده بر اساس سطح فاکتور ۱۳ جهت حفظ فعالیت آن بین ۲۰ - ۵ درصد تنظیم می‌شود.

خلاصه (۱۰، ۹، ۱)		
مقدار مصرف معمول	مورد مصرف	فاکتور انعقادی
<p>در صورتی که سطح فیبرینوژن پایه مشخص باشد: مقدار مصرف (mg/kg): (سطح هدف {mg/dL} - سطح اندازه‌گیری شده) ÷ ۱/۷ در صورتی که سطح فیبرینوژن پایه مشخص نباشد: 70mg/kg</p>	<p>درمان اپیزودهای خونریزی دهنده حاد در بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فیبرینوژن</p>	<p>فیبرینوژن</p>

منابع

1. Diaphragmatic pacing. in Up To Date 24.
2. Treatment of hemophilia, P.T. (Ed), Editor. Marion, DW: UpToDate, Post TW (Ed), Up To Date, Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2013.).
3. Pharmacists, ASOH .S. AHFS Drug Information. 2016: American Society of Health - System Pharmacists.
4. Berntorp E. Shapiro AD. Modern haemophilia care. The Lancet 2012; 379(9824): 1447-1456.
5. Lee CA. Berntorp EE. Hoots WK. Textbook of Hemophilia. Wiley; 2011
6. Kadir RC. Pregnancy and rare bleeding disorders. Haemophilia 2009; 15(5): 990-1005.
7. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma . derived factor VIII products. 21 July 2011.
8. Shord SS. Lindley CM. Coagulation products and their uses. Am J Health Sys Pharmacy 2000; 57(15): 1403-1417.
9. Srivastava A. Dose and response in haemophilia- optimization of factor replacement therapy. Br J Haematol 2004; 127(1): 12-25.
10. Srivastava A. Mauser BA. Bunschoten EP. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia, in Hemophilia. World Federation of Hemophilia; 2013: 12-25.