

روش مؤثر حساسیت زدایی در مقابل پنیسیلین

دکتر جمشید نارنج کار، دکتر فرزانه اخوان، دکتر مرجان رمضانی، دکتر مهیار یوسفی پور
کروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه شاهد

مؤثر باشد، اگر چه قبل از انجام حسایت زدایی
باید به نکات مطروحه در این مقاله توجه نمود.

۱- اهمیت پنیسیلین در درمان بعضی از عفونت‌ها

پنیسیلین‌ها به عنوان درمان انتخابی برای بسیاری از عفونت‌های بیماران سرتاپایی و بستری مصرف می‌شوند، اما چون که غالباً وسیع الطیف نبوده و احتمال ایجاد مقاومت علیه آن‌ها زیاد است، در عفونت‌های شدید باید این داروها را همراه با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مصرف نمود. اما برای درمان بعضی بیماری‌ها مثل نوروسیفلیس، سیفلیس مادرزادی، سیفلیس در زنان باردار، اندوکاریت، ذات الربیه یا عفونت *pseudomonas* جایگزین مناسبی برای پنیسیلین وجود ندارد. از طرف دیگر تجویز یا

خلاصه

حساسیت به پنیسیلین مشکل عمدہ‌ای در درمان بیماری‌های عفونی ایجاد کرده است. افزایش تعداد بیماری‌هایی که پنیسیلین تنها داروی انتخابی آن‌ها محسوب می‌شود، بر اهمیت این مسأله افزوده است. ترکیبی از نتایج آزمون پوستی و گرفتن سابقه حساسیت نسبت به پنیسیلین در تعیین افراد حساس به پنیسیلین می‌تواند مؤثر باشد. برای بیمارانی که آزمون پوستی مثبت و سابقه‌ای از حساسیت به پنیسیلین دارند، احتمال واکنش حساسیتی یا آنافیلاکتیک نسبت به درمان با پنیسیلین زیاد است که می‌توان با استفاده از داروهای جایگزین یا اقدام به حساسیت زدایی درمان را ادامه داد. پس حساسیت زدایی می‌تواند به عنوان یک ابزار قدرتمند در پیشگیری از ایجاد آرژی دارویی

بادی می باشدند. اگر چه واکنش های خطرناک و شایع پنی سیلین، با تولید IgE اختصاصی همراه هستند.

۱-۲- آمار آлерژی به پنی سیلین

در صد بیمارانی که نسبت به پنی سیلین واکنش های حساسیتی نشان می دهند از ۱ تا ۸ درصد در جوامع مختلف متفاوت است. البته این واکنش ها از واکنش های آنافیلاکسی فوری (کمتر از ۱/۰ درصد) تا ظاهرا تاخیری (مثل بیماری سرم) متفاوت می کند. در امریکا هر ساله تقریباً حدود ۲۵۰ نفر در اثر واکنش های آنافیلاکسی به پنی سیلین ترریتعی می میزند، در صورتی که هر ساله حساسیت نسبت به پنی سیلین خوراکی موجب عدم درگ و کمتر از ۱۰۰ مورد واکنش آنافیلاکسی غیر کشنده می شود. البته آمار در مورد احتمال وقوع واکنش حساسیتی به پنی سیلین بسیار متفاوت است، مثلاً در ۲-۱۰ درصد جمعیت بزرگسالان امریکا کهیر، آنژیوادم یا آنافیلاکسی (مثل انسداد مجری هوایی فوکانی، اسپاسم برونشیو ها و افت فشار خون) بعد از درمان با پنی سیلین مشاهده شده است. تجویز مجدد پنی سیلین برای این بیماران واکنش های شدید و فوری ایجاد می کند. واکنش های تهدید کننده زندگی مانند ادم حنجره، هیپوتانسیون، برونکو اسپاسم شدید، اختلال عملکرد قلبی یا ترکیبی از این پاسخ ها ممکن است در ۲-۱۳ درصد واکنش های حساسیتی نسبت به پنی سیلین اتفاق افتد. بیش از ۴ درصد واکنش های آنافیلاکتیک ناشی از پنی سیلین کشنده هستند. احتمال وقوع واکنش آنافیلاکسی نسبت به پنی سیلین ۱ تا ۵ در هر ۱۰۰۰۰ بیمار و احتمال مرگ ۲-۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار گزارش شده است.

انجام آزمون های پوستی پنی سیلین برای مواردی همچون سندروم Stevens - Johnson و سندروم Lyell و بیماران با سابقه درماتیت پوسته ریز (exfoliative dermatitis) ناشی از مصرف دارو کاملاً منوع است.

در بیشتر موارد برای افراد حساس به پنی سیلین، جایگزین دارویی وجود دارد، مثلاً برای درمان سیفلیس در بیماران حساس به پنی سیلین و غیر باردار، از تتراسیلکلین یا اریتروماسین استفاده می شود. شاید بتوان با اطمینان از بتا- لاکتام های تک حلقه ای که aztreonam باید از بتا- لاکتام هاست برای درمان بیماران حساس به پنی سیلین استفاده کرد، زیرا aztreonam حساسیت متقاطع ناجیزی با پنی سیلین و سفالوسپورین ها دارد. برای جایگزینی باید از داروهایی با حساسیت متقاطع کم استفاده کرد. برای مثال توصیه شده است که از درمان بیماران حساس به پنی سیلین با ترکیبات Carbenem خودداری شود، چون Imipenem Carbenems مثل گروه حساسیت متقاطع چشمگیری در آزمون های پوستی با پنی سیلین مشاهده شده است.

۲- آлерژی نسبت به پنی سیلین

تجویز پنی سیلین و سایر آنتی بیوتیک های بتا- لاکتام (سفالوسپورین ها، متوبلاكتام ها، Penems و سفارماسین ها) علت رایج انواع واکنش لایه ای رویی، یعنی توریک هستند. این واکنش ها شامل حساسیت وابسته به IgE (واکنش های آлерژیک موضعی، سیستمیک یا آنافیلاکسی)، بیماری سرم، درماتیت تماشی وابسته به T cell، تخریب سلولی وابسته به آنتی

می‌کند. در واکنش‌های نوع II می‌تواند آنمی همولیتیک ایجاد کند که در این واکنش، آنتی‌بادی با هابتنی که به غشای RBC متصل شده واکنش می‌دهد و باعث آگلوتیناسیون و افزایش تخریب RBC می‌شود. در واکنش‌های نوع III تب در اثر RBC دارو یک علامت شایع است، اما بیماری سرم، بثورات پوستی، درد مفاصل، لنفادنوپاتی، پورپورای قابل لمس یا کهیر هم ممکن است به واسطه کمپلکس ایمنی ایجاد شوند. در واکنش‌های نوع IV هم درماتیت ناشی از پنی‌سیلین قابل ذکر است.

۲-۲-شناسایی افراد آلرژیک

چون واکنش‌های آنافیلاکتیک به پنی‌سیلین می‌تواند کشنده باشد، پس شناسایی افراد آلرژیک از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات اخیر نشان داد که تنها درصد کمی از (benzyl) بیماران حساس به خود دارو (benzyl penicillin) واکنش نشان می‌دهند، ولی بیشتر افراد به قسمتی از مولکول دارو (پنی‌سیلوئیل) واکنش نشان دادند که از شکسته شدن حلقه بتا- لاکتم به وجود آمده بود. بنزیل پنی‌سیلین به طور مشخصی به پروتئین‌های بافت یا سرم متصل نمی‌شود تا کمپلکس آنتی ژنی ایجاد کند، بلکه benzyl penicillenic acid ترکیب ساده‌تر آن (BPO) benzylpenicilloyl تشکیل اولی اتصال به پروتئین‌های بافتی را برای توانایی اتصال به پروتئین‌های بافتی را برای تشكیل E IgG می‌تواند عامل ایجاد کننده تمام شاخص آنتی ژنیک در واکنش‌های حساسیتی نوع I و II و III و IV محسوب می‌شود. در برخورد با افراد آلرژیک یک شرح حال خوب (شامل تمام درمان‌های قبلی، داروهای مصرفی بیمار، روش، تناوب و مدت مصرف

داروهای با وزن مولکولی کم مانند پنی‌سیلین و سولفونامیدها ابتدا باید با تشکیل پیوندهای کووالان به یک ماکرومولکول ناقل (carrier) (معمولًاً یک پروتئین سطحی سلول یا سرم) متصل شوند، که این پدیده را هابتناسیون می‌گویند. از طریق این پدیده، این داروها می‌توانند سیگنال‌های متعدد و لازم را به دستگاه ایمنی ارایه دهند که برای ایمنوزیستیه بودن آن‌ها لازم است. یکی از عوامل موثر در آلرژی‌های دارویی سن است. در افراد بالغ بروز واکنش‌های آلرژیک به پنی‌سیلین بیشتر از کودکان است که البته فاکتورهای ژنتیکی و متابولیکی مثل توانانی تولید سریع آنتی بادی را نباید نادیده گرفت. وجود بیماری‌های همزمان (مثل سیستیک فیبروزیس و ایدز) هم مهم می‌باشد. از دیگر عوامل موثر، مقدار دارو و مدت تجویز دارو نیز اهمیت بسزایی دارند. بیماری سرم و نفریت بینایینی و سیتوپنی ناشی از دارو در مقادیر بالاتر و درمان طولانی مدت شایع‌تر هستند. روش تجویز دارو هم مهم است. مثلاً حساسیت تماسی به طور شایع با پنی‌سیلین‌های موضعی مشاهده شده است. همچنین تزریق وریدی پنی‌سیلین بیشتر از تجویز خوراکی حساسیت ایجاد می‌کند. هر چه تناوب تجویز دارو بیشتر و فواصل بین آن کوتاه‌تر باشد، احتمال واکنش‌های آلرژیک افزایش می‌یابد، چرا که آن‌ها عمر مشخص دارد.

پنی‌سیلین می‌تواند عامل ایجاد کننده تمام انواع واکنش‌های حساسیت مفرط دارویی باشد، که در هر مورد تظاهرات بالینی خاصی را موجب می‌شود. مثلاً در واکنش‌های نوع I آنافیلاکسی، کهیر و انقباض بروننشها و افت فشار خون ایجاد

آن‌ها) خیلی مفید است. بیماران دارای سابقه حساسیت قبلی سریع‌تر از بیماران با حساسیت جدید (بدون سابقه) واکنش نشان می‌دهند. واکنش‌های آنتی بادی IgA در عرض ۰-۶۰ دقیقه شروع می‌شود. واکنش‌های آرتوس در ۷۲-۴۸ ساعت، درماتیت تماسی آرژی در ۷۲-۴۸ ساعت و بیماری سرم در ۱۰-۷ روز بروز می‌کند.

در تشخیص افراد آرژیک باید چند نکته را در نظر بگیریم؛ اول این که احتمال مسومیت با پنی‌سیلین فوق العاده پایین است، در نتیجه بروز هر نوع واکنش در طی درمان مربوط به حساسیت نسبت به پنی‌سیلین می‌باشد. بعضی اوقات بثورات پوستی جزو عوارض عفونت‌هایی است که پنی‌سیلین برای آن‌ها تجویز شده و به اشتباه به عنوان حساسیت نسبت به پنی‌سیلین تلقی می‌شود. در مورد کودکانی که به منظور درمان عفونت‌های تنفسی استریپتوکوکی یا ویروسی پنی‌سیلین دریافت کرده‌اند این نکته اهمیت ویژه‌ای دارد. گاهی هم واکنش‌های دارویی علائم بالینی واکنش‌های آرژیک را دارند اما مکانیسم آن‌ها غیر ایمونولوژیک یا ایدیوسنکراتیک می‌باشد که آنافیلاکتوئید یا آرژیک کاذب نامیده شده‌اند. هم‌چنین برای بیمارانی که دارای سابقه درماتیت پوسته ریز و سندرم Stevens - Johnson یا سندرم Lyell ناشی از مصرف دارو، تجویز پنی‌سیلین یا انجام آزمون‌های پوستی پنی‌سیلین منوع است. برای واکنش‌های غیر وابسته به IgA که شامل تب دارویی، درماتیت پوسته رین، بثورات پوستی ماکولاپاپولار، بیماری سرم، نفریت بینایینی و آنمی همولیتیک می‌شود، آزمون‌های پوستی

ارزش پیشگویی ندارند. تنها به این نکته نمی‌توان اکتفا کرد که فرد در گذشته تجویز پنی‌سیلین بدون واکنش آرژیک داشته است. البته این درست است که احتمال بروز واکنش در افراد باسابقه واکنش آرژیک به پنی‌سیلین (۱۲/۸) درصد (درصد) نسبت به افراد بدون سابقه واکنش (۶/۲) در بیشتر می‌باشد.

در بیماران با سابقه واکنش آرژیک و آزمون پوستی منفی بهتر است قبل از درمان با مقدار کامل، آزمون حساسیتی (معمولًاً فنوكسی متیل پنی‌سیلین خوارکی) انجام شود. به طور تقریبی ۱۰ درصد افرادی که سابقه‌ای از واکنش‌های شدید آرژیک به پنی‌سیلین داشته‌اند، هنوز هم آرژیک هستند. با گذشت زمان از یک واکنش آرژیک به پنی‌سیلین، در بیشتر افرادی که یک واکنش شدید داشته‌اند، تولید IgA مخصوص پنی‌سیلین متوقف شده است و این افراد ممکن است بتوانند تحت درمان با پنی‌سیلین قرار گیرند. پس به نظر می‌رسد که مجموع یک شرح حال دقیق و آزمون پوستی مثبت می‌تواند احتمال واکنش آرژیک را تا حد زیادی پیش‌بینی کند.

۳- نحوه مبارزه با واکنش‌های آرژیک

۱- قطع دارو و درمان علائم واکنش آرژیک در واکنش‌های حاد آرژیک، ابتدا باید دارو یا داروهایی را حذف کنیم که بیشتر به عنوان حساسیت‌زا شناخته شده‌اند و لزوم کمتری برای درمان بیماری دارند. در بعضی موارد بسته به نوع واکنش، درمان عالمتی صورت می‌گیرد. برای مثال درمان با آنتی هیستامین‌ها برای تسکین خارش مفید است و از آنتاگونیست‌های هیستامین می‌توان برای بثورات جلدی خفیف

جدول ۱- ارزش پیشگویی آزمون‌های پوستی پنی‌سیلین (۲)

سابقه حساسیت نسبت به پنی‌سیلین					
نتیجه آزمون پوستی پنی‌سیلین					
				احتمال واکنش‌های آرژیک بعد از تجویز پنی‌سیلین	
+	-	+	-		
+ 50 - 70%	1-3%	10%	0.5%		

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) تحمل کنند. همه پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی مثل Ticarcillin و Carbenicillin و Amoxicillin بالقوه دارای واکنش متقاطع با پنی‌سیلین هستند، به طوری که بیماران حساس به پنی‌سیلین اغلب نسبت به آن‌ها واکنش می‌دهند. واکنش‌های متقاطع در سفالوسپورین‌ها با میزان کمتری اتفاق می‌افتد. اگر که بیمار سابقه‌ای از واکنش شدید به پنی‌سیلین (آنافیلاکسی) داشته باشد، درمان با سفالوسپورین باید با احتیاط زیادی همراه باشد.

البته ممکن است که افرادی به پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی واکنش نشان دهند، اما در این افراد با تجویز خود پنی‌سیلین واکنشی ایجاد نشود، که این احتمالاً به علت حساسیت به زنجبیرهای جانبی خاص در پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی مربوط می‌شود.

احتمال وقوع واکنش‌های سفالوسپورین در بیماران آرژیک به پنی‌سیلین از ۴ درصد (Cefazolin) تا ۱۴/۶ درصد (Cefamandole) متفاوت می‌باشد. احتمال وقوع واکنش‌های پوستی در مورد سفالوسپورین‌های نسل دوم و سوم در بیماران درمان شده بین ۱ تا ۲ درصد می‌باشد. احتمال وقوع واکنش به Ceftazidime (یک سفالوسپورین نسل سوم) در افراد با سابقه

استفاده کرد. کورتیکواستروئیدها برای واکنش‌های شدید سیستمیک شامل کهیر، بثورات پوستی وسیع همراه با قب، نفریت و بیماری سرم تجویز می‌شوند. در مورد استفاده از استروئیدها برای درماتیت پوسته ریز با toxic epidermal necrosis (ستدرم Lyell's) اختلاف نظر وجود دارد. درمان آنافیلاکسی نیز شامل استفاده از محلول آبی اپی نفرین (۱:۱۰۰۰، زیر جلدی)، دیفن هیدرامین و کورتیکواستروئیدها است. آنافیلاکسی سیستمیک احتیاج به مراقبت‌های قلبی-عروقی با مایعات و عوامل منقبض کننده عروقی دارد.

۳-۲- جایگزینی دارویی

استراتژی پیشگیری برای درمان افراد مبتلا به حساسیت دارویی، انتخاب داروهای جایگزین مناسب و بدون واکنش متقاطع با داروی اول می‌باشد. مثلاً تجویز یک یا چند آنتی‌بیوتیک غیر بتالاکتانم برای بیماران آرژیک به پنی‌سیلین، در بیشتر بیماری‌های عفونی قابل قبول است. گاهی نیز می‌توانیم از داروهایی استفاده کنیم که دارای شباهت ساختمانی با داروی اول دوره بوده ولی واکنش حساسیتی متقاطع نسبی با داروی اول ندارند. بسیاری از بیماران حساس به پنی‌سیلین می‌توانند سفالوسپورین‌ها را (علیرغم دارا بودن هسته مشترک بتا-لاک坦م بین

- وریدی، ۴-۲ میلیون واحد هر ۴ ساعت یک بار برای ۱۰-۱۴ روز) همراه با Benzathine Penicillin G (۲/۴ میلیون واحد، داخل عضلانی، هفت‌های یک بار برای ۲ هفته) و یا Procaine penicillin G (۲/۴ میلیون واحد، داخل عضلانی، روزانه یک بار برای ۱۰-۱۴ روز) همراه با Probenecide (خوارکی، ۵۰۰ میلی‌گرم روزی ۴ بار برای ۱۰-۱۴ روز) و Benzathine penicillin G (۲/۴ میلیون واحد، داخل عضلانی، هفت‌های ۱ بار برای ۲ هفته) استفاده کرد.
- برای درمان بعضی بیماری‌ها مثل نورو-سیفلیس، سیفلیس مادرزادی، سیفلیس در زنان باردار، اندوکاردیت باکتریایی، سیفلیس در افراد مبتلا به HIV جایگزین مناسبی برای پنی‌سیلین وجود ندارد. پس در صورت وجود حساسیت به پنی‌سیلین باید حساسیت زدایی انجام شود. البته در مورد بیماران مبتلا به ذات الیه یا عفونت Pseudomonas یا عفونت‌هایی که در اثر ارگانیسم‌های استرپتوکوکی که پنی‌سیلیناز تولید می‌کنند و یا اندوکاردیت‌هایی ناشی از Veillonella که به داروی جایگزین پاسخ نمی‌دهند، هم حساسیت زدایی پنی‌سیلین انجام شده است.
- ۲-۳- حساسیت زدایی پنی‌سیلین**
- در اجرای حساسیت زدایی باید به نکات ذیل توجه کرد:
- ۱- اطلاعات لازم را باید به‌طور کامل از بیمار دریافت کرد.
 - ۲- بیمار باید واکنش مثبتی به آزمون پوستی داده باشد. تنها سابقه واکنش به پنی‌سیلین کافی نیست.
 - ۳- عفونت تحت درمان تهدید کننده حیات بیمار باشد.

آلرژی پنی‌سیلین ۱/۶۶ درصد شناخته شده است و این مقدار کمتر از احتمال واکنش با سفالوسیپورین‌های نسل اول و دوم است. با توجه به تفاوت زیاد ساختمان‌های سفالوسیپورین‌های نسل سوم با پنی‌سیلین، احتمال وقوع کمتر واکنش متقطع هم چندان عجیب نیست. در یک بررسی دیگر میزان واکنش‌های متقطع بین پنی‌سیلین و سفالوسیپورین‌های نسل اول ۱۵-۲۵ درصد گزارش شده است، اما به نظر می‌رسد که این میزان برای سفالوسیپورین‌های نسل سوم کمتر باشد.

بیماران مبتلا به آلرژی پنی‌سیلین، اگر در مرحله اولیه یا ثانویه و یا Early latent Benzathine penicillin G (۲/۴ میلیون واحد، داخل عضلانی) با داروهای جایگزین درمان شوند. از داروهای جایگزین می‌توان از داکسی سایلکین (خوارکی، ۱۰۰ میلی‌گرم روزی ۲ بار برای ۲ هفته)، تتراسایلکین (خوارکی، ۵۰۰ میلی‌گرم روزی ۴ بار برای ۲ هفته)، اریتروماسین (خوارکی، ۵۰۰ میلی‌گرم روزی ۸-۱۰ روز) نام برد.

اگر سیفلیس در مرحله late latent و یا مرحله سوم باشد و هنوز ضایعات عصبی ایجاد نشده می‌توان از داکسی سایلکین (خوارکی، ۱۰۰ میلی‌گرم روزی ۲ بار برای ۴ هفته) و یا تتراسایلکین (خوارکی، ۵۰۰ میلی‌گرم روزی ۴ بار برای ۴ هفته) استفاده کرد.

در درمان نورو-سیفلیس (منزیت و درگیری اعصاب) باید از محلول آبی Crystalline penicillin G (۱۲-۱۴ میلیون واحد، داخل

به عنوان یک راه ایمن‌تر و سالم‌تر و آسان‌تر و راحت‌تر توجه می‌شود، که هر ۱۵ دقیقه یکبار غلظت آن دو برابر می‌شود. حساسیت زدایی معمولاً ظرف ۴ ساعت کامل می‌شود که بعد از آن می‌توان اولین دوز پنی‌سیلین را تجویز کرد بیماران پس از حساسیت زدایی باید حداقل ۱ ساعت بعد از اولین نوبت مصرف در اتاق پزشک بمانند و باید آموزش لازم را برای مصرف اپی‌نفرین تزریقی و قرص‌های آنتی‌هیستامین دریافت کنند.

اصل‌اولاً پروتکل‌های حساسیت زدایی بر اساس تجویز تدریجی دارو از مقادیر بسیار کم شروع و به صورت افزایش یابنده ادامه می‌یابد تا به مقدار مصرف مورد نیاز برسیم. نوبت‌های مصرف اغلب با فواصل ۳۰ - ۲۰ دقیقه می‌باشند و به این صورت در عرض ۲۴ - ۴۸ ساعت نسبت به مقدار درمان مورد نیاز تحمل ایجاد شود.

پروتکل‌های مختلفی برای حساسیت زدایی پنی‌سیلین ارایه شده است، مثلاً در یک پروتکل به بیمار مقادیر افزایش یابنده فنوکسی پنی‌سیلین خوراکی داده می‌شود (به‌خاطر جذب خوراکی زیاد و قابل پیش‌بینی، این دارو انتخاب شده) که از ل ۱۰۰ شروع می‌شود و تا مقدار ل ۸۰۰،۰۰۰ - ۸۰۰،۰۰۰ افزایش می‌یابد (mg ۵۰ - ۵۰). این دارو سپس به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. الگزیر پنی‌سیلین ۷ هم به صورت محلول‌های خوراکی (ml/U و ۱۰۰۰ و ۱۰۰۰۰ ml/U) استفاده می‌شود اما معمولاً اولین دوز از ل ۱۰۰ شروع می‌شود. در طول حساسیت زدایی دائمآ باید علایم حیاتی و حالات بالینی به‌طور منظم بررسی شود. ارزیابی واکنش‌های ناخواسته در خلال حساسیت زدایی،

۴- هیچ داروی جایگزین برای درمان موثر نباشد.

۵- عفونت به وسیله یک ارگانیسم حساس به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتان ایجاد شده باشد.

۶- خطر واکنش‌های آлерژیک کمتر از خطر عفونت در صورت عدم درمان باشد.

۷- یک مسیر داخل وریدی برای بیمار باید ایجاد شود.

۸- ۰/۳ ml اپی‌نفرین (۱:۱۰۰۰) به صورت داخل وریدی و mg ۵۰ دیفن هیدرامین و ۲۵ میلی‌گرم متیل پردنیزولون داخل وریدی و یا ۴ میلی‌گرم دگزاماتازون باید همیشه در دسترس باشد.

۹- باید یک فرد تعلیم دیده در طول این روش همیشه همراه بیمار باشد.

۱۰- یک پزشک باید همیشه و به سرعت قابل دسترس باشد.

۱۱- این روش باید در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) انجام شود.

۱۲- در صورت امکان این روش در صحیح شروع شود.

۱۳- اکسیژن و اپی‌نفرین و سایر تجهیزات فوریت‌ها برای درمان آنافیلاکسی باید در دسترس باشد.

۱۴- برای افراد دارای سابقه آریتمی قلبی یا بیماری قلبی ایسکمی، رعایت احتیاط لازم است. معمولاً ۴ روش برای حساسیت زدایی وجود دارد که شامل روش داخل وریدی، خوراکی، داخل عضلانی و زیر پوستی می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که روش IV ایمن‌تر از روش IM و زیر پوستی باشد، چون مقدار تجویز دارو قابل کنترل است. اگر چه دو روش خوراکی و داخل وریدی مقایسه نشده‌اند اما به حساسیت زدایی خوراکی

جدول ۲ - پروتکل حساسیت زدایی خوراکی
توسط Sullivan و همکارانش در سال ۱۹۸۲. حد
فاصل بین نوبت‌های مصرف ۱۵ دقیقه می‌باشد.

نوبت مصرف	راه مصرف	واحد
۱	P.O.	۱۰۰
۲	P.O.	۲۰۰
۳	P.O.	۴۰۰
۴	P.O.	۸۰۰
۵	P.O.	۱۶۰۰
۶	P.O.	۳۲۰۰
۷	P.O.	۶۴۰۰
۸	P.O.	۱۲۸۰۰
۹	P.O.	۲۵۰۰۰
۱۰	P.O.	۵۰۰۰۰
۱۱	P.O.	۱۰۰۰۰۰
۱۲	P.O.	۲۰۰۰۰۰
۱۳	P.O.	۴۰۰۰۰۰
۱۴	S.C.	۲۰۰۰۰۰
۱۵	S.C.	۴۰۰۰۰۰
۱۶	S.C.	۸۰۰۰۰۰
۱۷	I.M.	۱۰۰۰۰۰

قبول). در حدود یک سوم بیماران واکنش‌های پوستی خفیفی ظاهر شد، اما این واکنش‌ها مانع از انجام حساسیت زدایی نشدند. بعضی از افراد حساسیت زدایی داخل وریدی را ترجیح دادند. این روش اغلب مؤثرتر بوده ولی احتمال بررس میزان واکنش هم بیشتر است و مخصوصاً در صورت عدم وجود شکل خوراکی دارو، از این روش استفاده می‌شود. در یک بررسی با شیوه حساسیت زدایی خوراکی در ۵ نفر از ۲۵ بیمار کهیر، خارش و آنژیوادم و در ۷ بیمار نیز واکنش‌های تاخیری (شامل بیماری سرم و کهیر و خارش) در طول مدت درمان دیده شد. پس

باید به وسیله دو پزشک ارزیابی شود. علاوه بر این خفیف یا به صورت خودبخود رفع می‌شوند و یا با ۲۵ mg دیفن هیدرامین داخل وریدی بهبود می‌یابند. در سال ۱۹۸۲ یک پروتکل توسط Sullivan و همکارانش در مورد حساسیت زدایی خوراکی ارایه شد (جدول ۲). در سال ۱۹۸۵ هم یک پروتکل خوراکی توسط Wendel و همکارانش ارایه شد (جدول شماره ۳). دو پروتکل مختلط خوراکی و تزریقی هم در جدول ۴ آمده است.

مقادیر خوراکی باید با ۳۰ میلی لیتر آب رفیق و سپس مصرف شود. حد فاصل بین نوبت‌های مصرف ۱۵ دقیقه می‌باشد، و باید بین آخرین نوبت حساسیت زدایی تا تزریق پنی‌سیلین حداقل ۳۰ دقیقه فاصله باشد. کل زمان مورد نیاز ۳ ساعت و ۴۵ دقیقه و کل مقدار تجمیعی دارو در بدن ۱/۳ میلیون واحد خواهد بود.

۳- خطرات احتمالی حساسیت زدایی

در مقایسه روش‌های مختلط گفته می‌شود که روش خوراکی ایمن و ارزان‌تر از تزریق داخل وریدی است. وقوع واکنش‌های آلرژیک غیر کشنده در داروهای تجویز شده بتالاکتام به صورت خوراکی تقریباً نصف وقوع این واکنش‌ها بعد از تزریق داخل وریدی است. این مقایسه در مورد واکنش‌های کشنده هم صدق می‌کند. در مقابل ۶ مرگ گزارش شده در اثر حساسیت زدایی خوراکی سالانه حدود صدھا مرگ در نتیجه حساسیت زدایی داخل وریدی گزارش می‌شود.

در یک بررسی در مورد حساسیت زدایی خوراکی در بین ۱۰۰ نفر، این شیوه فقط در ۲ مورد رد شد (به خاطر واکنش‌های غیر قابل

جدول ۳- پروتکل حساسیت زدایی خوراکی در ۱۲ زن باردار آرژیک توسط Wendel و همکارانش در سال ۱۹۸۷

Cumulative dose	Unit	ml	(U/ml) Penicillin V	نوبت مصرف الگزیر
۱۰۰	۱۰۰	۰/۱	۱۰۰۰	۱
۳۰۰	۰۲۰۰	۰/۲	۱۰۰۰	۲
۷۰۰	۴۰۰	.۴	۱۰۰۰	۳
۱۵۰۰	۸۰۰	۰/۸	۱۰۰۰	۴
۲۱۰۰	۱۶۰۰	۱/۶	۱۰۰۰	۵
۶۳۰۰	۳۲۰۰	۲/۲	۱۰۰۰	۶
۱۲۷۰۰	۶۴۰۰	۶/۴	۱۰۰۰	۷
۲۴۷۰۰	۱۲۰۰۰	۱/۲	۱۰۰۰	۸
۴۸۷۰۰	۲۴۰۰۰	۲/۴	۱۰۰۰	۹
۹۶۷۰۰	۴۸۰۰۰	۴/۸	۱۰۰۰	۱۰
۱۷۶۷۰۰	۸۰۰۰۰	۱/۰	۸۰۰۰	۱۱
۲۳۶۷۰۰	۱۶۰۰۰۰	۲/۰	۸۰۰۰	۱۲
۶۵۶۷۰۰	۳۲۰۰۰۰	۴/۰	۸۰۰۰	۱۳
۱۲۹۶۷۰۰	۶۴۰۰۰۰	۸/۰	۸۰۰۰	۱۴

وقوع واکنش‌های مشاهده شده بعد از حساسیت زدایی پنی‌سیلین به صورت خوراکی کمتر از میزان وقوع پیش‌بینی شده بعد از مصرف مقدار کامل درمانی بوده است. در یک بررسی دیگر هم، همه ۳۰ بیماری که مورد حساسیت زدایی خوراکی با مقادیر افزایش یابنده پنی‌سیلین ۷ هر ۱۵ دقیقه یکبار (با مقدار نهایی ۶۴۰۰۰ واحد) قرار گرفته بودند، با وجود آنتی‌بادی‌های IgE آنتی‌پنی‌سیلین، عفونت‌های آن‌ها به طور کامل بهبود یافت. واکنش‌های آرژیک سیتیمیک در ۹ بیمار (۳۰ درصد) در عرض ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان ایجاد شد، اما پاسخ‌های آن‌ها خفیف بود و فقط به پوست محدود می‌شد که به راحتی با داروهای آنتی‌هیستامین H₁ درمان شدند. در یک بیمار ۳ هفته بعد از دوره درمان، نفریت ایجاد شد که احتمالاً به واسطه

عوارض حساسیت زدایی نادر نیستند ولی با آنتی‌هیستامین‌ها، اپی‌نفرین یا گلوکورتیکوئیدها به راحتی درمان می‌شوند و یا با وقفه اندکی در مصرف دارو رفع می‌شوند. برای بیمارانی که نمی‌توانند پنی‌سیلین خوراکی را تحمل کنند حساسیت زدایی داخل وریدی می‌تواند مفید باشد. کارآیی حساسیت زدایی برای واکنش‌های تاخیری پنی‌سیلین مشخص نشده است و برای بیماران دارای سابقه درماتیت پوسته ریز ناشی از درمان با پنی‌سیلین، حساسیت زدایی می‌تواند خطرناک باشد. در یک بررسی دیگر در حساسیت زدایی پنی‌سیلین به روش خوراکی از ۱۵ بیمار در ۵ مورد (۲۲ درصد) واکنش‌های آرژیک محسوسی ایجاد شد که اکثر آن‌ها خفیف و شامل کهیر و خارش و خس‌کردن و تغییر ناگهانی و موقتی دمای بدن بودند. در مجموع

جدول ۴- پروتکل حساسیت زدایی پنی سیلین

نوبت مصرف	مقدار	مقدار	مقدار	جgm	راه مصرف	پنی سیلین خوراکی (پنی سیلین ۷ هر ۱۵ دقیقه)
۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	.۱	I.D.	
۲	۲۰۰	۴۰۰	۸۰۰	.۲	S.C.	
۳	۴۰۰	۸۰۰	۸۰۰	.۴	S.C.	
۴	۸۰۰	۱۶۰۰	۱۶۰۰	.۸	S.C.	
۵	۱۶۰۰	۳۲۰۰	۳۲۰۰	.۱	I.D.	
۶	۳۲۰۰	۶۴۰۰	۶۴۰۰	.۲	S.C.	
۷	۶۴۰۰	۱۲۰۰۰	۱۲۰۰۰	.۶	S.C.	
۸	۱۲۰۰۰	۲۴۰۰۰	۲۴۰۰۰	.۱	I.D.	
۹	۲۴۰۰۰	۴۸۰۰۰	۴۸۰۰۰	.۲	S.C.	
۱۰	۴۸۰۰۰	۸۰۰۰۰	۸۰۰۰۰	.۴	S.C.	
۱۱	۸۰۰۰۰	۱۶۰۰۰۰	۱۶۰۰۰۰	.۸	S.C.	
۱۲	۱۶۰۰۰۰	۳۲۰۰۰۰	۳۲۰۰۰۰	.۱	I.D.	
۱۳	۳۲۰۰۰۰	۶۴۰۰۰۰	۶۴۰۰۰۰	.۲	S.C.	
۱۴	۶۴۰۰۰۰	۱۲۵۰۰۰۰	۱۲۵۰۰۰۰	.۶	S.C.	
تبدیل به پنی سیلین G داخل وریدی						
۱۵	۱۲۵۰۰۰	۱۲۵۰۰۰	۱۲۵۰۰۰	.۱	I.D.	
۱۶	۲۵۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰	.۲	S.C.	
۱۷	۵۰۰۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	.۲	I.D.	
۱۸	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	.۴	I.D.	
۱۹	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	۱۱۲۵۰۰۰	انفوزیون مداوم	تزریق مداوم

toxic Stevens - Johnson و بیماری سرم و epidermal necrosis یا سندرم Lyell's و درماتیت پوسته ریز از جمله موارد منع استعمال این روش هستند. اگر در حین انجام حساسیت زدایی با واکنش‌های شدیدی مواجه شدیم باید این روش را متوقف کنیم و به درمان فوری عالیم آن بپردازیم و حساسیت زدایی را با محظوظ رقیق‌تری از دارو مجددآ شروع کنیم.

۳-۳- مکانیسم ایمونولوژیک

از لحاظ علمی حساسیت زدایی به تجویز مقادیر کم اما افزایش یابنده آنتی ژن به صورت زیر جلدی در دوره‌های چند ساعتی و یا چند

فرآیندهایی است که تا حدی مستقل از حضور آنتی‌بادی‌های IgE است. همچنین در ۱۹ بیماری که حساسیت زدایی داخل وریدی با مقادیر افزایش یابنده پنی سیلین G هر ۲۰ دقیقه یک بار (با مقدار نهایی ۵ میلیون واحد) انجام داده‌اند، در ۱۱ نفر (۵۸ درصد) واکنش‌های آلرژیک حاد دیده شد، (در ۴۸ ساعت بعد از درمان) و سه مورد واکنش آنافیلاکسی (۱۶ درصد) دیده شد. همچنین ۲ مرگ بعد از حساسیت زدایی به روش تزریقی مشاهده شد.

۳-۲- موارد منع مصرف حساسیت زدایی

واکنش‌های مستقل از IgE مثل سندرم

نیاز به دارو داشته باشد و آزمون پوسنی نیز هنوز مثبت باشد، باز هم باید حساسیت زدایی تکرار شود.

منابع

1. Adkinson NF, Pongracic J. Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, eds. Allergy. Mosby - wolf, 2001.
2. Ziaya CP, Hankins MG, Gilstrap CL, Halsey CA, Intravenous penicillin desensitization and treatment during pregnancy. JAMA 1986; 256, 2561 - 2562.
3. Wedner HJ. Drug Allergy. In Stites DP, Terr AI, Wedner HJ, eds. Medical Immunology, Asimian & Schuster company, 1997.
4. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, parker CW, Wedner HJ, Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered β - Lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1982; 69, 275 - 282.
5. Lin RY, A perspective on penicillin allergy. Arch Intern Med: May 1992; 152, 930 - 937.

تذکر: علاقمندان به دسترسی به سایر منابع این مقاله، می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس حاصل نمایند.

هفته و یا چند ماه گفته می‌شود. در نتیجه این درمان سطح IgE احتصاصی کاهش و سطح IgG افزایش می‌یابد. شاید مهار تولید بیشتر IgE اختنثی کردن آنتی ژن و یا به وسیله فیدبک آنتی بادی صورت می‌گیرد. همچنین ممکن است حساسیت زدایی با القای تولرانس در سلول‌های T احتصاصی یا با تغییر فنوتیپ غالب سلول‌های T احتصاصی برای آنتی ژن، از حالت TH2 به TH1 عمل کند. اگر چه اطلاعات اندکی به طور مستقیم این فرضیه را تایید می‌کند. بهطور کلی مکانیسم حساسیت زدایی را ناشناخته می‌دانند، اما این روش برای پیشگیری از پاسخ‌های آنافیلاکتیک حاد به آنتی ژن‌های پروتئینی (مثل نیش حشرات) و یا داروهای حیاتی (مثل پنی‌سیلین) بسیار مؤثر است. اگر چه تأثیر آن برای بیماری‌های آتوپیک مزمن مثل تب یونجه و آسم بسیار متغیر است. شاید ایجاد تحمل (تولرانس) به علت ایجاد آستانه آنتی ژنی بالاتر برای آزاد کردن واسطه‌های شیمیایی در سلول‌های تولیدکننده IgE است. علیرغم این مکانیسم، حالت تولرانس موقتی است و باید فعالانه توسط تجویز مداوم دارو حفظ شود. اگر در آینده بیمار

