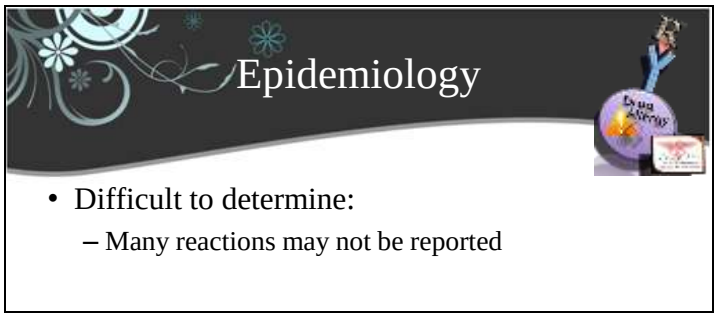
کارگاه آلرژی دارویی

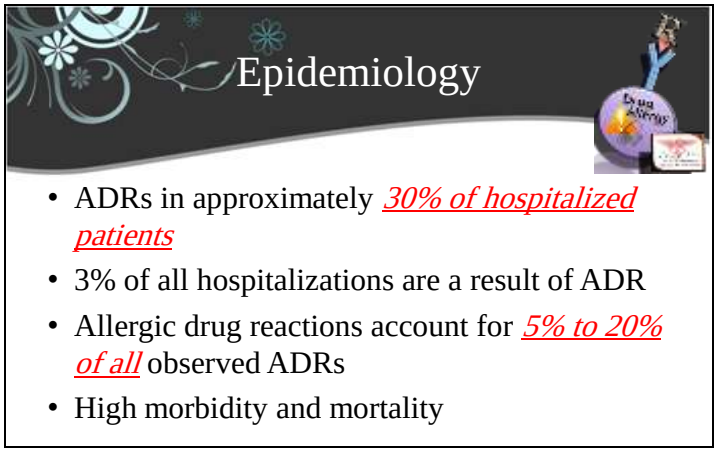
اپیدمیولوژی و مکانیسم ایجاد آلرژی دارویی

دکتر سیستانی زاد، متخصص داروسازی بالینی

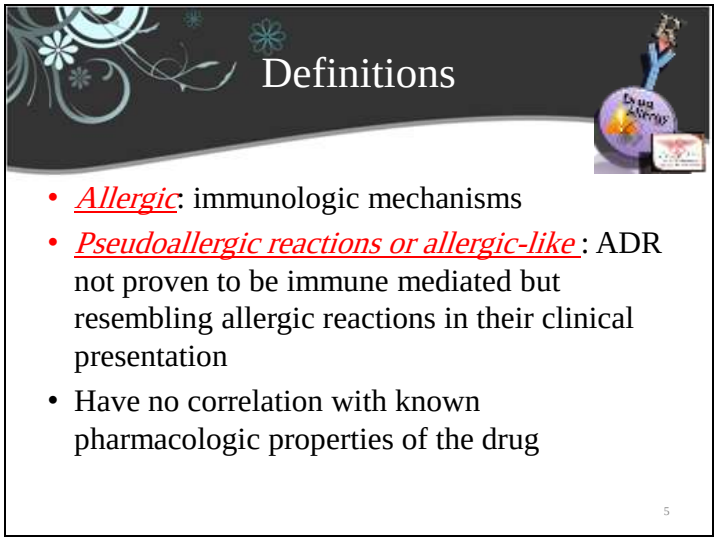
سازمان آلرژی جهانی(WAO world allergy organisation) سالانه همایش هایی را ترتیب می دهد و امروزه این مسایل بسیار پررنگ شده است، بنابراین بهتر است که کادر درمان اصطلاحات مطرح در آلرژی دارویی، اقدامات اولیه و تقسیم بندی ها را بدانند. از نظر اپیدمیولوژی در مورد آلرژی دارویی نیز مانند سایر موارد ADR، آمار دقیقی در دسترس نیست و گزارش های مختلفی در این مورد داده می شود. درصد حوادث در مورد داروهای مختلف، متفاوت است و همکاران در ادامه به این مطالب می پردازند.



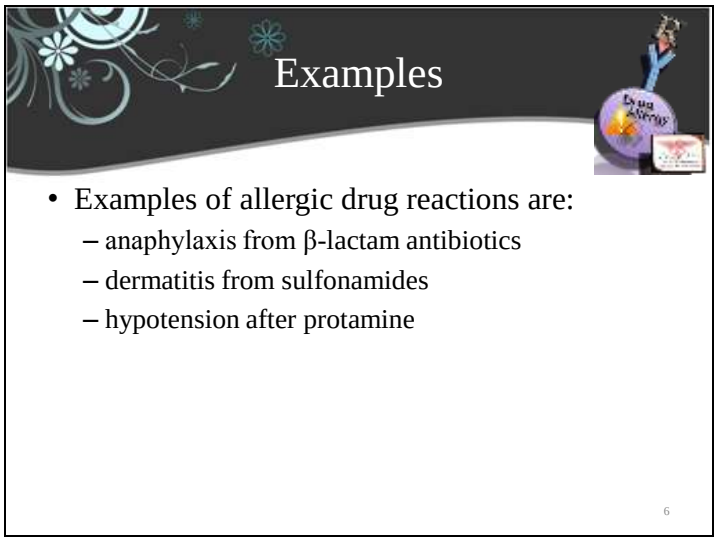
بزرگ ترین مشکل در ADR که آلرژی دارویی نیز جزیی از آن است، شناخت و گزارش می باشد؛ به عنوان مثال در صورتی که پزشکان در بیمارستان ها به وزارت بهداشت گزارش ندهند، همیشه در مورد عوارض دارویی underestimation خواهیم داشت.



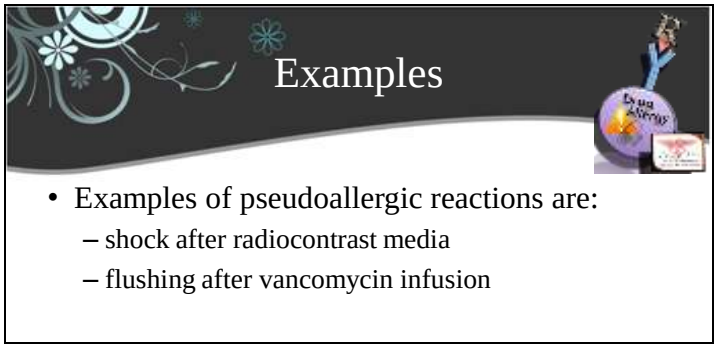
گفته می شود که ۳۰٪ از بیماران بستری در بیمارستان، ADR را تجربه می کنند و در این جا نقش داروساز در بیمارستان مشخص می گردد تا عوارض را تا حدی پوشش دهد. ۳٪ از موارد بستری شدن بیماران در بیمارستان به علت عارضه های دارویی است که در مقابل کل بیماری ها آمار قابل توجهی می باشد. تقریباً ۵-۲۰٪ از ADR ها ناشی از واکنش های آلرژیک می باشد. تفاوت واکنش های آلرژیک با سایر عوارض دارویی، بالاتر بودن mortality و morbidity آن هاست.



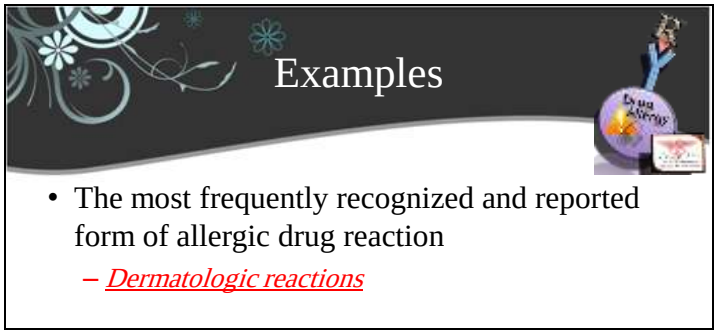
طبق تعریف، واکنش های دارویی به دو دسته ی آلرژیک و سودو آلرژیک تقسیم می شوند. مشخصه ی واکنش های آلرژیک، دخیل بودن کل سیستم ایمنی است. در کنار آن، واکنش های سودوآلرژیک علایم شبیه واکنش های آلرژیک دارند ولی سیستم ایمنی در آن ها دخالتی ندارد و نقش آن شناخته شده نیست.



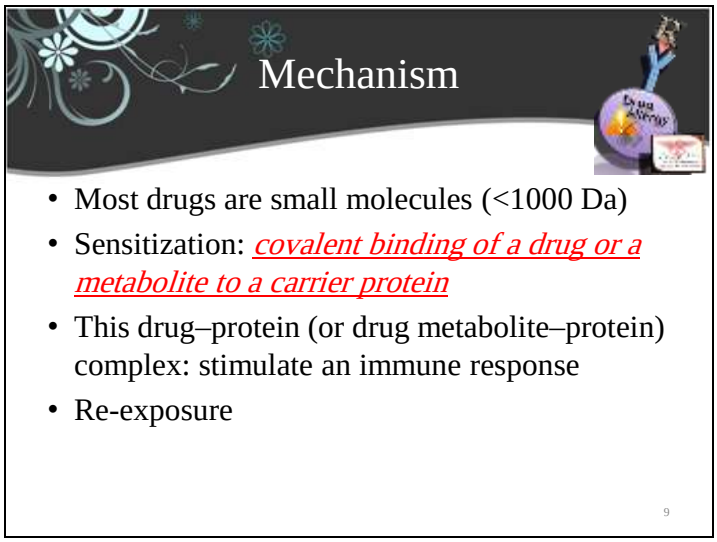
این عوارض (آلرژیک و سودوآلرژیک) در راستای اثر فارماکولوژیک داروها نمی باشند؛ یعنی وقتی کسی با بتالاکتام شوک می دهد، این عارضه با مکانیسم دارویی بتالاکتام ها قابل پیش بینی نیست. نمونه ی معروف عوارض آلرژیک، آنافیلاکسی با بتالاکتام هاست. تزریق این داروها، مانند پنی سیلین و سفتریاکسون در بعضی از موارد سبب فوت شده است. درماتیت ها نیز از گروهی از آنتی بیوتیک ها مانند سولفونامیدها گزارش می شود. تزریق پروتامین ممکن است ایجاد افت فشار خون کند.



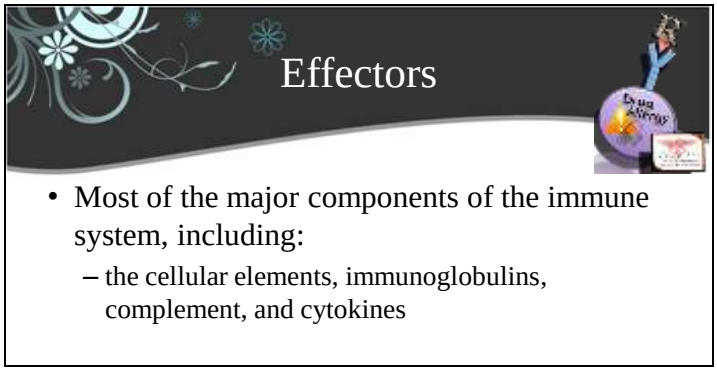
نمونه ی واکنش های سودو آلرژیک در تزریق رادیوکنتراست ها دیده می شود. به ویژه این عوارض با موادی ایجاد می شود که در عکس برداری x-ray استفاده می شوند. فلاشینگ ناشی از تزریق ونکومایسین نیز در دسته ی واکنش های allergic like قرار می گیرد.



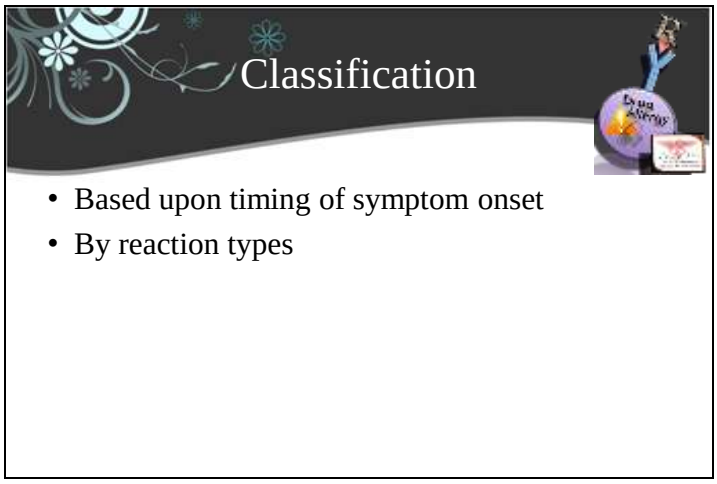
شایع ترین تظاهری که در واکنش های آلرژیک رخ می دهد عوارض پوستی مثل راش و خارش می باشد که می تواند با مصرف مداوم دارو یا برخورد مجدد با آن، حادتر نیز شود.



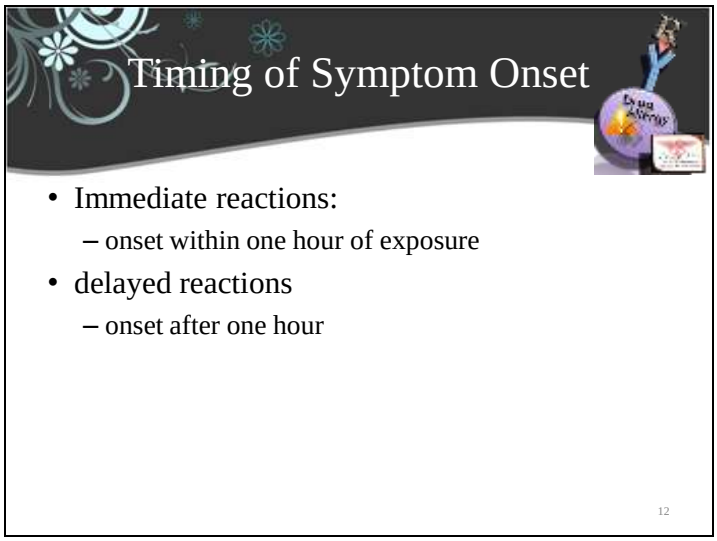
از نظر مکانیسمی، گفته می شود که چون داروها مولکول های کوچکی هستند (وزن عمده ی داروها زیر ۱۰۰۰ دالتون است.) توانایی تحریک سیستم ایمنی را ندارند؛ پس با پروتئین هایی که در جریان خون به عنوان "هاپتن" وجود دارند پیوند کوالان ایجاد می کنند و در این شرایط ترکیب مولکول دارویی یا متابولیت آن با هاپتن به اندازه ی کافی بزرگ می شود و توانایی تحریک ایمنی را پیدا می کند. در نهایت این کمپلکس تحریک سیستم ایمنی را ایجاد می کند و واکنش های مختلف آلرژیک را به دنبال مواجهه ی مجدد فرد با دارو خواهیم داشت.

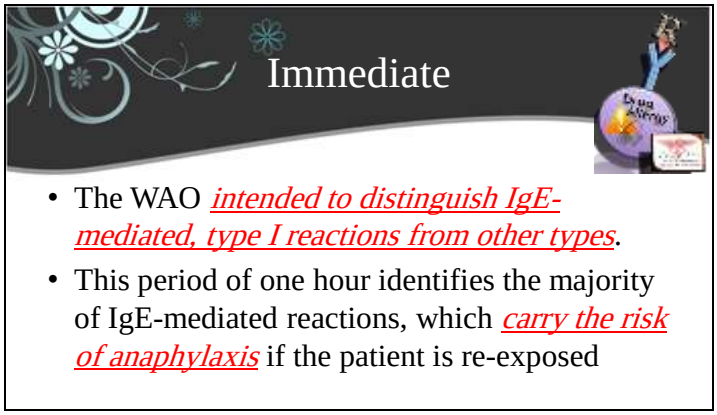


بیشتر اجزای سیستم ایمنی در این تحریکات دخیل هستند، مثل ایمنی سلولی، ایمونوگلوبولین ها، اینترلوکین ها، TNF و به نوعی تمام واسطه های سیستم ایمنی می توانند در این واکنش ها شرکت کنند.



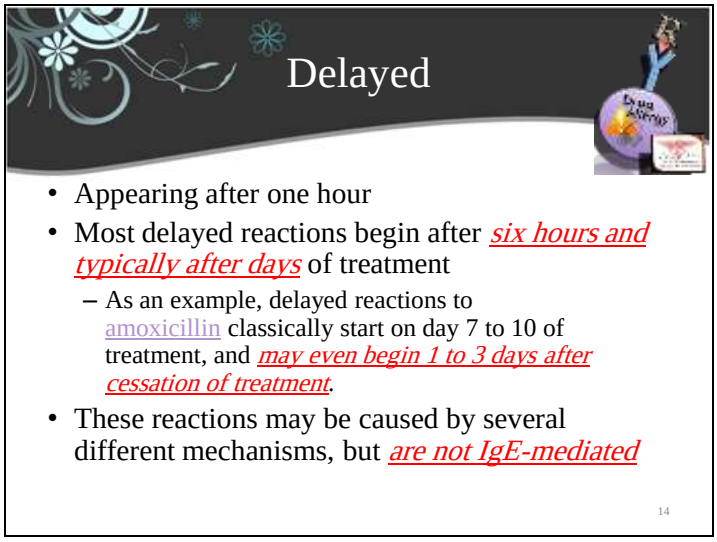
واکنش های آلرژیک را به دو روش تقسیم می کنند : ۱. زمانی (timing) که می تواند در زمینه ی out patient اهمیت داشته باشد. ۲. نوع واکنشی که ایجاد می شود. (تیپ ۱،۲،۳،٤)





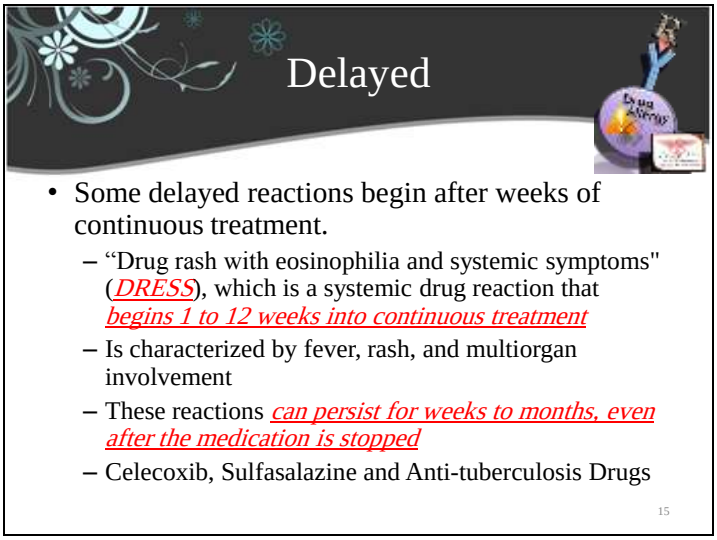
WAO واکنش های آلرژیک را از نظر زمانی را به دو دسته تقسیم می کند، علت این تقسیم بندی، تفاوت بین واکنش های ناشی از IgE و غیر IgE می باشد.

a) فوری بروز دهنده (immediate): زمان بروز علایم تا زمان مصرف دارو کمتر از یک ساعت فاصله دارد. این مساله بسیار اهمیت دارد چرا که به احتمال قریب به یقین IgE تولید شده و احتمال بروز آنافیلاکسی و شوک در مصرف بعدی این داروها وجود دارد. بنابراین در صورت مراجعه ی بیمار با علایم آلرژیک، زمان مصرف دارو و فاصله ی آن با بروز عارضه را از او می پرسیم و در صورتی که در این دسته قرار گرفت سریعاً او را ارجاع می دهیم.

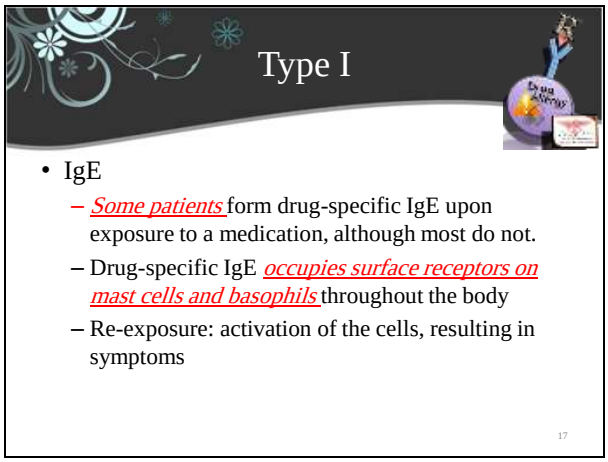


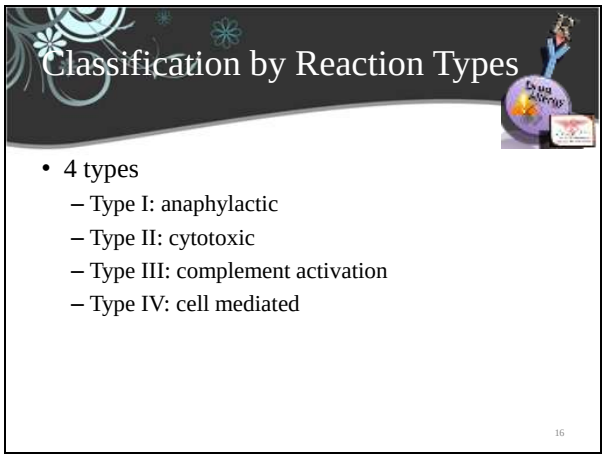
b) واکنش های تاخیری: زمان بروز علایم بیش از ۱ ساعت با مصرف دارو فاصله دارد. این فاصله عموماً از ٦ ساعت بیشتر است. نمونه ی معروف آن راش ناشی از پنی سیلین ها و به ویژه آموکسی سیلین می باشد که بعد از ٥-٦ روز، ممکن است در فرد به وجود آید. نکته ی مهم این است که احتمال بروز این نوع آلرژی بعد از قطع دارو نیز وجود دارد، مثلاً در مورد آموکسی سیلین که دوره ی درمان ۷-۱۰ روز دارد ممکن است ۷-۱٤ روز بعد از مواجهه نیز عارضه ی راش بروز نماید. پس ۱-۳ روز بعد از قطع آموکسی سیلین اگر واکنش پوستی ایجاد شد، می توان آن را به آموکسی سیلین نسبت داد و در تجویز های بعدی این هشدار را در نظر داشت.

بنابراین هنگام مراجعه ی بیمار، ساعت مصرف دارو را از او می پرسیم؛ اگر کمتر از یک ساعت گذشته بود به آنافیلاکسی شک می کنیم و بیمار را ارجاع می دهیم.



بعضی از واکنش های آلرژیک می توانند بسیار حاد باشند و بیمار را تا بستری شدن یا مورتالیته برسانند. نمونه ی معروف آن، DRESS ("Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms") می باشد. ممکن است که این عارضه یک واکنش آلرژیک تاخیری باشد و گفته شده که یک تا دوازده هفته برای بیماری DRESS زمان لازم است. علاوه بر عوارض پوستی، بروز علایم سیستمیک وسیع و حتی درگیری قلب، کلیه و کبد و در مواردی فوت با این بیماری گزارش شده است. طبق گزارشات سال های ۲۰۱۰ و ۲۰۰۹، معروف ترین داروهایی که DRESS ایجاد می کنند سلکوکسیب، سولفاسالازین و داروهای ضد TB می باشند چرا که این داروها طولانی مصرف می شوند.





Type II

- Drugs bind to surfaces of certain cell types and *act as antigens*.
- The *cells being targeted for clearance by macrophages*
- Usually in the setting of *high-dose, long-term, or recurrent drug exposure*
- Hemolytic anemia, thrombocytopenia, or neutropenia

19

Type I

- The most common S&S are urticarial rash; pruritus; flushing; angioedema of the face, extremities, or laryngeal tissues; wheezing; and/or hypotension
- The most severe presentation: *anaphylaxis*

18

Type IV

- Involve the activation of T cells
  - Contact dermatitis
  - SJS & TEN
- Are typically delayed in onset
  - At least 48 to 72 hours and sometimes by days to weeks following exposure to the culprit drug

21

Type III

- The drug acts as a *soluble antigen* and binds drug-specific IgG, *forming small immune complexes* that precipitate in various tissues, including blood vessels, joints, and renal glomeruli.
- These immune complexes bind to *Fc-IgG receptors of inflammatory cells* and/or activate complement, and an inflammatory response ensues

20

Drug Allergy

- Medications cause *types I and IV reactions far more commonly than types II and III*.
- Most medications cause *just one type*, although certain drugs, such as penicillin, can induce all four types

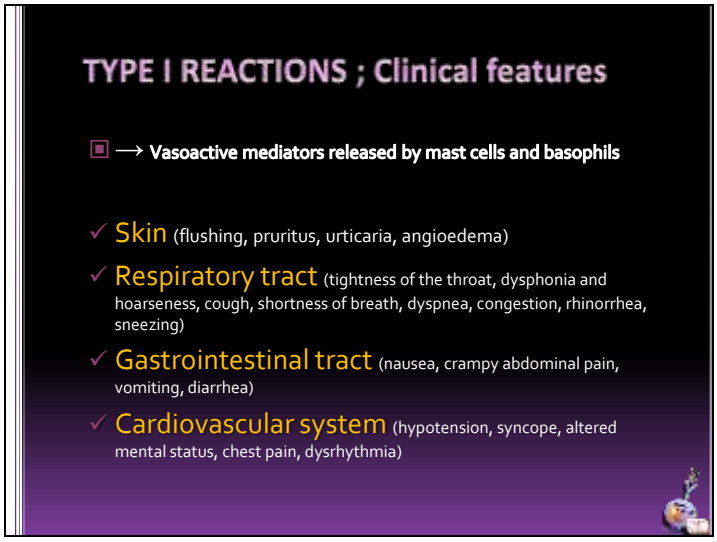
22

علایم بالینی واکنشهای آلرژیک به داروها

دکتر نیایش محبی، رزیدنت داروسازی بالینی

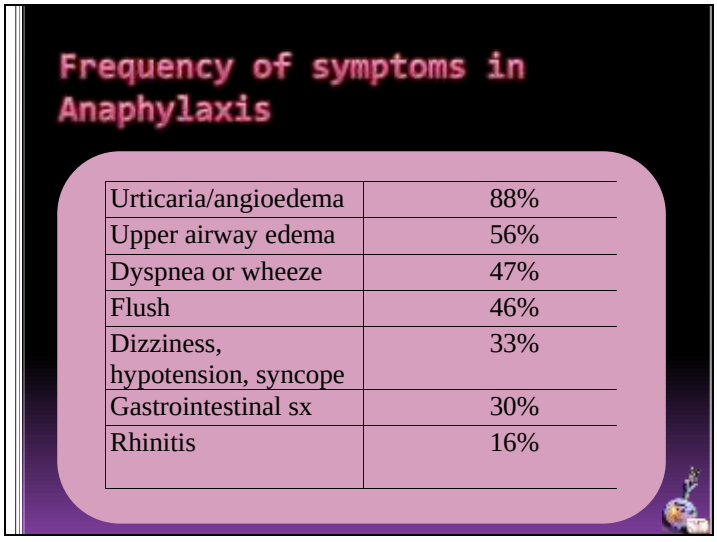
آلرژی دارویی یک واکنش نسبتاً شایع دارویی است و در بروشور هر دارو یکی از عوارض یا منع مصرف های آن، آلرژی است و هیچ ماده ی اگزوژنی وجود ندارد که بتوان با خیال راحت آن را به بیمار داد. بیشترین تظاهرات آلرژی در پوست دیده می شوند، آنافیلاکسی از عوارض خطرناک دارو و یک اورژانس پزشکی می باشد. علایم تنفسی ناشی از داروها می تواند خطرناک باشد، تب دارویی نیز از عوارض آلرژی های دارویی می باشد.

به طور خلاصه علایم آلرژی دارویی: ۱. پوستی ۲. آنافیلاکسی ۳. علایم تنفسی ٤. تب دارویی (drug fever) می باشد.

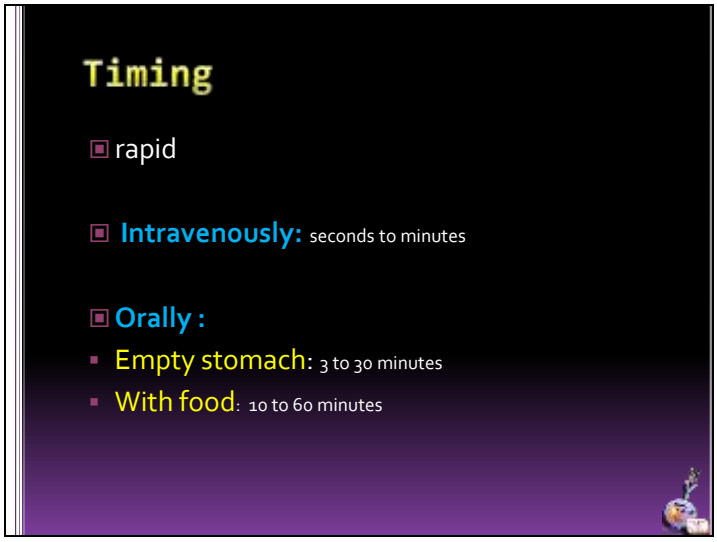


علایم بالینی در تیپ یک

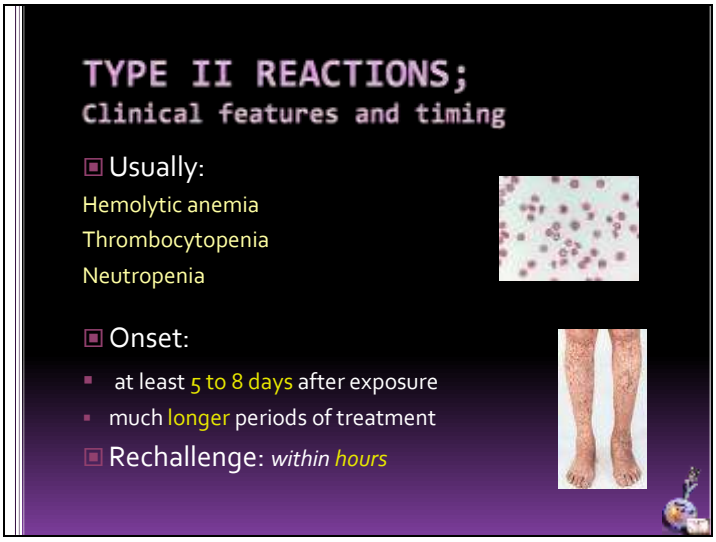
- درگیری پوست(بیشتر از همه): راش، خارش، کهیر، patch، آنژیوادم(از انواع نسبتاً خطرناک واکنش های پوستس- مخاطی).
- درگیری سیستم تنفسی: گرفتگی صدا، خشک شدن گلو، دیس پنه،تنگی نفس، قطع تنفس.
- علایم GI: علایم غیر اختصاصی مثل تهوع، درد شکم، کرامپ، اسهال و استفراغ. البته این علایم غیر اختصاصی هستند و به راحتی نمی توان آن ها را به دارو نسبت داد؛ باید ابتدا دلایل دیگر rule out شود و بعد را جع به آن تصمیم گیری شود.
- علایم قلبی-عروقی: افت فشار خون بعد از تزریق(بعد از تزریق استرپتوکیناز)، برهم خوردن نظم تپش قلب، مشکل در تنفس.



به طور کلی در این دسته از واکنش ها کهیر، آنژیوادم و upper respiratory airway ها شیوع بالاتری دارند. تنگی نفس، whizing(شنیده شدن صدای زیر مانند سوت از قفسه ی سینه ی بیمار)، dizziness، افت فشار و در نهایت سنکوپ با شیوع کمتر اتفاق می افتد. علایم گوارشی زیاد شایع نیستند. درگیری بینی و رینیت نیز با شیوع کمتر در واکنش های تیپ ۱ دیده می شوند.



خصوصیت آلرژی تیپ یک این است که بسیار سریع رخ می دهد، یعنی به محض این که–مثلاً– تزریق دارو شروع می شود تغییرات بیمار شروع می گردد؛ مانند تغییر رنگ پوست، گر گرفتن، تغییر تعداد تنفس و تپش قلب (بروز علایم بین ثانیه تا دقیقه). طبیعتاً عوارض فرم وریدی سریع تر است. در فرم خوراکی اگر بیمار دارو را با معده ی خالی مصرف کرده باشد، تا بروز علایم ۳ تا ۳۰ دقیقه طول می کشد و اگر با معده ی پر مصرف شود ۳۰–۶۰ دقیقه بعد، علایم ظاهر می شوند.

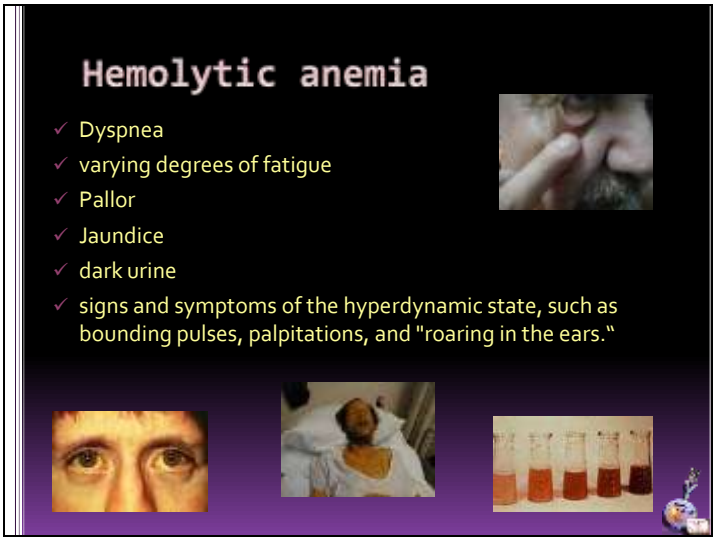


تیپ دو

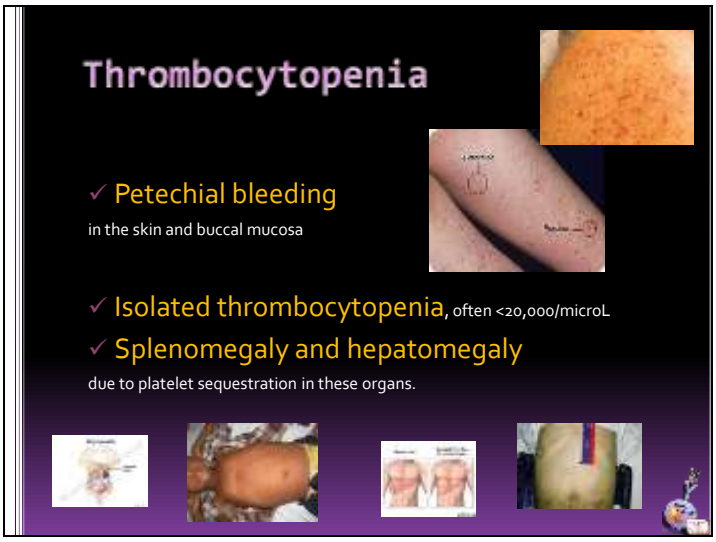
معمولا با علایمی از جمله آنمی همولیتیک ، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی همراه است

آنمی همولیتیک: چون سیستم ایمنی را درگیر می کند و علیه سلول های خونی واکنش می دهد ایجاد ترومبوسایتوپنی، نوتروپنی و می کنند؛در حقیقت به نوعی با سلول های خونی مبارزه می نماید.

شروع عارضه کندتر از نوع یک است، بروز علایم بعد از ۷–۸ روز می باشد و در طول درمان و با مصرف طولانی تر اتفاق می افتد. این عارضه تنها هنگامی سریع(بعد از چند ساعت) ظاهر می شود که بیمار دارو را برای بار اول مصرف نکرده باشد. (اصطلاحی که برای داروی مسبب عارضه که قطع می شود و بعد از آن، مجدداً به کار می رود Rechallenge می باشد.)

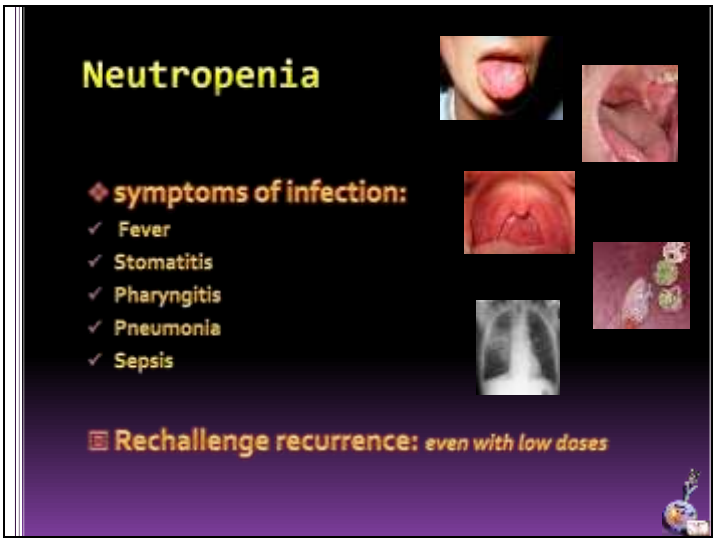


بیماری که دچار آنمی همولیتیک می شود بر اساس نوع آنتی بادی تولید شده، همولیز در او ایجاد می شود؛ پس حمل اکسیژن در خون به مشکل بر می خورد و بنابراین اولین علامت در او، تنگی نفس می باشد. خستگی، رنگ پریدگی (اولین جایی که detect می شود زیر پلک چشم بیمار، در ملتحمه است)، زردی یا Jaundice (به علت افزایش بیلی روبین در خون، ابتدا در سفیدی چشم دیده می شود)، ادرار تیره به علت دفع محصولات همولیز، بروز علایم هایپر دینامیک مثل تپش قلب، پالس های عجیب و شنیدن صدا در گوش از تظاهرات بعدی این عارضه می باشد.

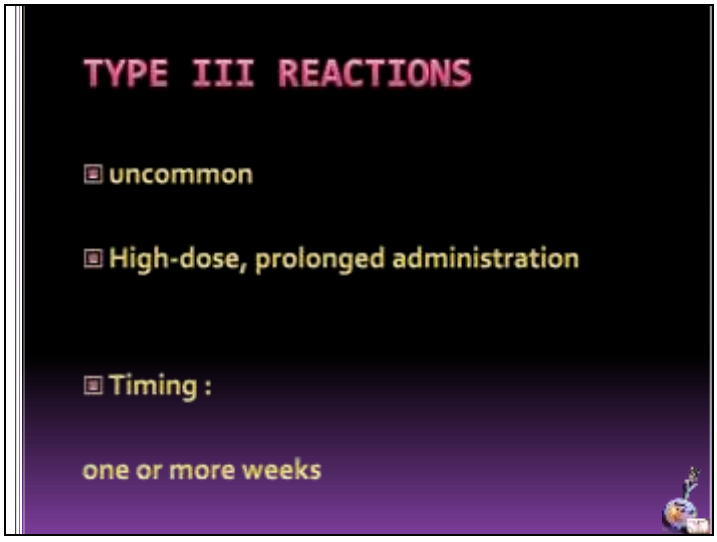


ترومبوسیتوپنی: که همان کم شدن پلاکت هاست. تعداد طبیعی پلاکت ها بین ۱۵۰ هزار تا ٤٥٠ هزار می باشد و در صورتی که زیر ۱۰۰ هزار برسد ترومبوسیتوپنی رخ داده است. نوع شدید آن، پلاکت زیر ۵۰ هزار است. کم شدن پلاکت ها باعث خون ریزی زیر پوست (Petechia و purpura) می شود. این ضایعات معمولاً در سطح پوست هستند، ورم ندارند و در صورت داشتن تورم، palpable Petechia و purpura نامیده می شوند. تفاوت این دو عارضه در اندازه ی آن هاست؛ اندازه ی زیر ۰.۵ سانتی متر Petechia و اندازه ی بیش از ۰.۵ سانتی متر پورپورا نامیده می شود. در صورتی که Isolated thrombocytopenia باشد (فقط پلاکت ها افت کرده باشند) علایم عموماً در همین حد می ماند و بسیار به ندرت Splenomegaly and hepatomegaly اتفاق می افتد. اما

اگر درگیری سایر گلبول ها به وجود آمده باشد، هپاتومگالی و اسپلینومگالی ایجاد می شود که راه تشخیص آن لمس طحال در زیر دنده و پایین رفتن کبد از خط نرمال است. فقط نباید به طحال زیاد فشار وارد شود چرا که ممکن است دچار پارگی گردد. در شکل پاهای پر از زائده و پتیشیا پورپورا دیده می شود که نشان دهنده ی ترومبوسیتوپنی می باشد، چرا که پلاکت های بیمار پایین آمده است.



نوتروپنی: کم شدن نوتروفیل ها و در نتیجه ی آن، عفونت، تب، ضایعات دهانی (Stomatitis)، فارنژیت و حتی پنومونی و سپسیس ممکن است رخ دهد. در مورد نوتروپنی، با rechallenge، با دوزهای بسیار پایین و در مدت زمان کم سریع عارضه بروز می نماید. البته با توجه به نوع دارو، مساله متفاوت می گردد.

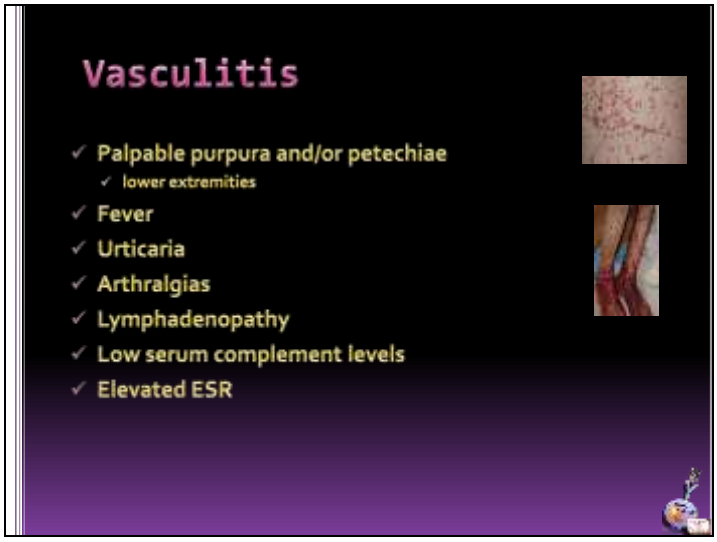


واکنشهای تیپ سه

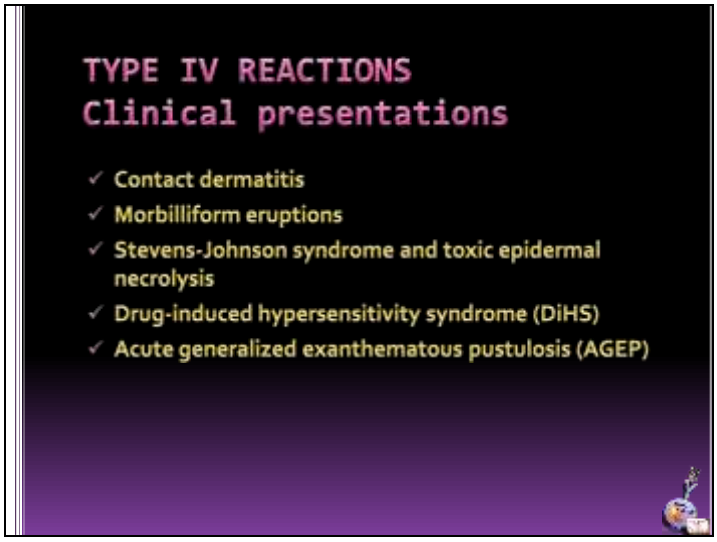
واکنش های این دسته عموماً شیوع کم تری دارند و هنگامی رخ می دهند که دارو با دوز بالا و دوره ی طولانی تر از یک هفته استفاده شود. عمده ی عوارض این دسته، عوارض عروقی می باشند.

از علایم این نوع واکنش می توان به Vasculitis (التهاب جدار عروق)، Drug fever (تب دارویی)، Serum sickness و التهاب جدار روده اشاره کرد.

- ✓ Serum sickness: بیمار مبتلا به عارضه معمولاً بد حال است، علایم این واکنش شامل تب کردن، patch یا کهیر در نواحی وسیع، urticarial or purpuric rash (نواحی وسیع تغییر رنگ داده که معمولاً حد و مرز دارند و وسط آن ها از اطرافشان کم رنگ تر است.)، تورم مفاصل (Arthralgia)، درگیری کلیه به صورت glomerulonephritis که در صورت عدم قطع سریع دارو ممکن است برگشت ناپذیر شود، درگیری غدد لنفاوی یا Lymphadenopathy (در نواحی گردن از همه بیشتر و بعد از آن نواحی آگزیلار)، بالا رفتن ESR (البته خیلی اختصاصی نیست) و کم شدن کمپلمان های سرم (به علت درگیری های ایمنی مصرف می شوند.) می باشد.

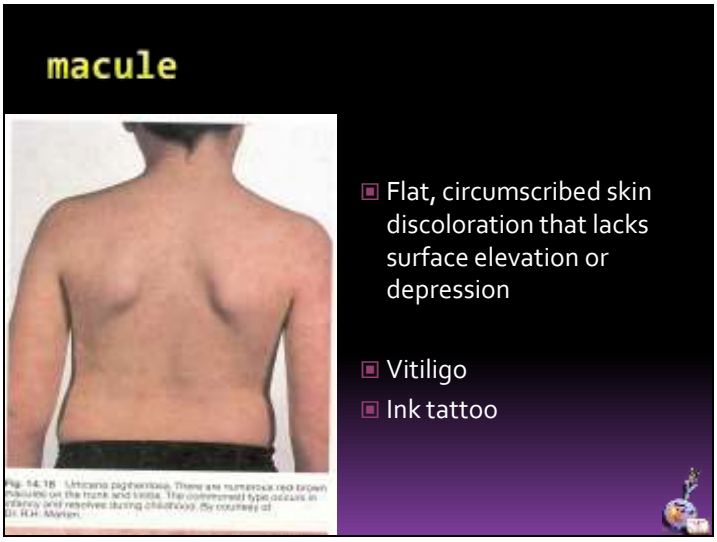


- ✓ Vasculitis: این نوع از واکنش ها می توانند اتیولوژی های متعددی داشته باشند که آلرژی دارویی یکی از آن هاست. علایم شایع این واکنش همان Petechia و purpura در حالت برآمده و قابل لمس است که بیشتر در **lower extremities** اتفاق می افتد (نواحی پایین بدن). تب، کهیر، درگیری غدد لنفاوی، تورم مفاصل، بالا رفتن ESR و کم شدن کمپلمان ها از سایر علایم این نوع درگیری می باشد. در واقع علایم این درگیری به دو مورد قبل شباهت زیادی دارد چرا که اتیولوژی های یکسان دارند.



واکنشهای تیپ چهار

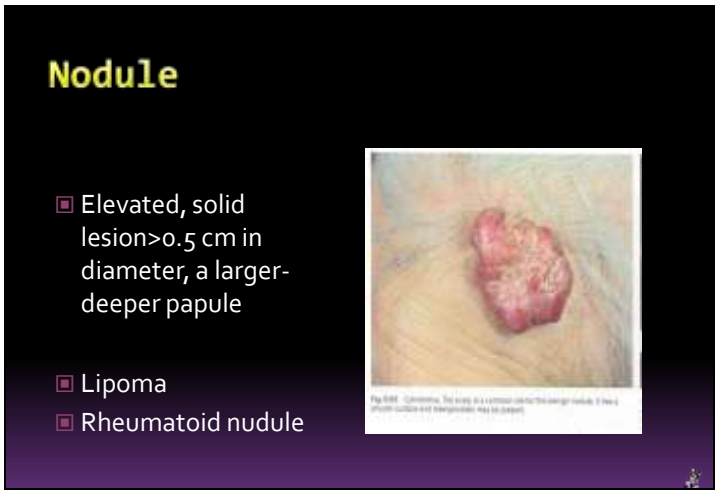
تظاهرات این واکنش ها با Contact dermatitis دیده می شود. در این دسته از واکنش ها درگیری بیشتر در نواحی در تماس دیده می شود، مثل محل کمربند یا دور مچ دست، زیر ساعت و در کل در محل های تماس. Morbilliform eruptions نیز در این عارضه دیده می شود. Stevens-Johnson syndromeیا toxic epidermal necrolysis نیز ممکن است مشاهده گردد. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) و Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)نیز در این دسته قرار می گیرند.



ماکول: تغییر رنگ پوست نسبتاً کوچک، به های مختلف که در فرآیند های التهابی اکثراً به رنگ قرمز و با سطح صاف است. در بیماری برص (Vitiligo) ماکول ها به رنگ سفید دیده می شوند. تاتو نیز از این دست می باشد.

Patch: ماکول های بسیار بزررگ بدون حاشیه. ویتیلیگو شایع ترین نوع این عارضه است و به رنگ سفید دیده می شود.

پاپول: ماکول برجسته که اگر بالاتر از ۰.۵ سانتی متر قطر داشته باشد *پلاک* نام دارد و در پسوریازیس و M.F دیده می شود. در واقع پلاک، patch بالا آمده است.



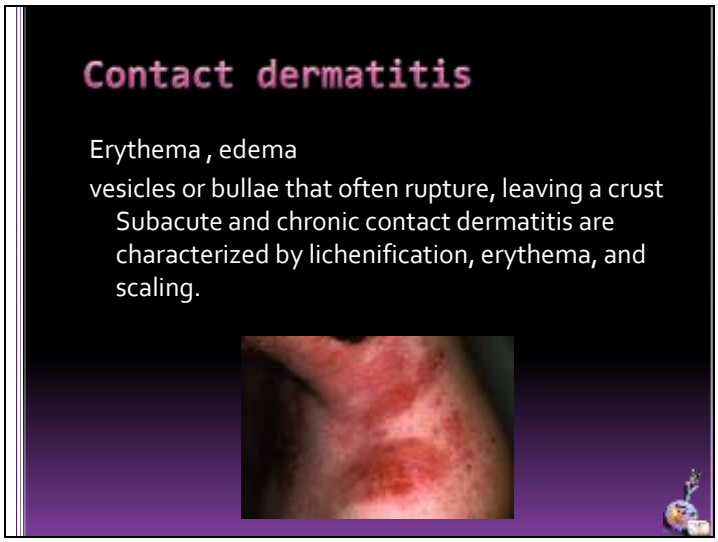
ندول: پاپول هایی با برجستگی و عمق بیشتر که بافت های زیرین بیمار را بیشتر درگیر می کند و گرد است. گاهی در مفاصل دیده می شوند، مثل ندول های روماتوئید. Lipoma نیز به همین صورت است.

وزیکول: حفره ی همراه با تجمع آب و ترشحات شفاف؛ گاهی به آن *بلیستر* نیز می گویند.

پوسچول: وزیکول عفونی و چرک دار.

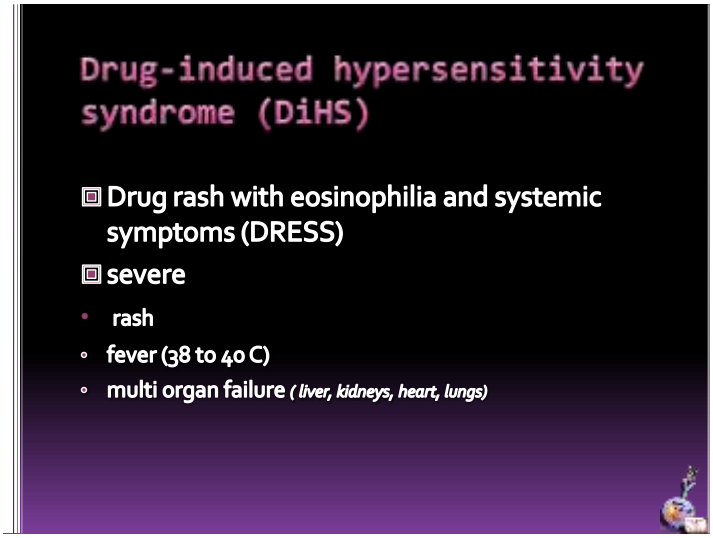
Bulla: وزیکول های بزرگ که در Bullous pemphigoid و Pemphigus vulgarisدیده می شود.

Wheal (Hive): نواحی پلاک شکل بزرگ همراه با خارش، در حقیقت کهیر sign and symptomی است که از اجزای آن می باشد. در کهیر Hive ها بزرگ ترند و وسط آن ها بی رنگ می باشد. *Hive*



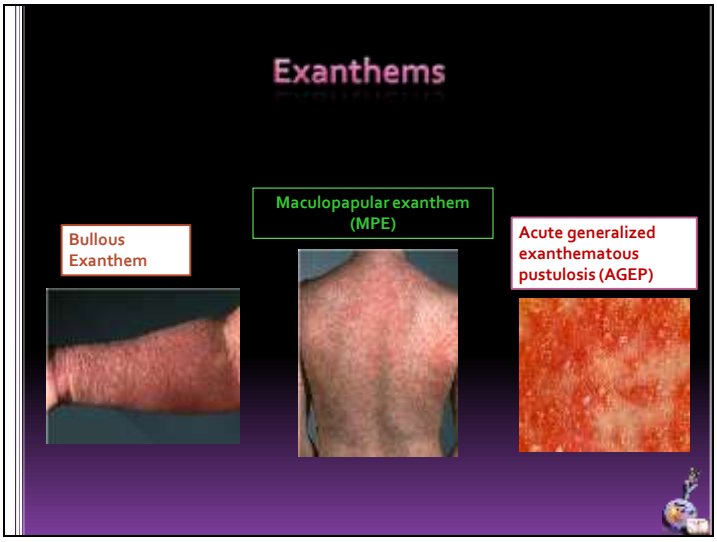
Contact dermatitis: اریتم و ادم که می تواند بسیار گسترده باشد.

Morbilliform eruptions: ماکول ها و پاپول هایی که بیشتر در تنه ی بیمار دیده می شود.



Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): همان سندرم DRESS می باشد. این ضایعه شدید است، راش، تب بالای ۳۸ تا ٤٠ درجه و multi organ failure در بیمار مبتلا، اتفاق می افتد. در واقع بیمار علاوه بر تظاهرات پوستی، درگیری کبد، قلب، ریه یا کلیه را نیز می تواند نشان دهد.

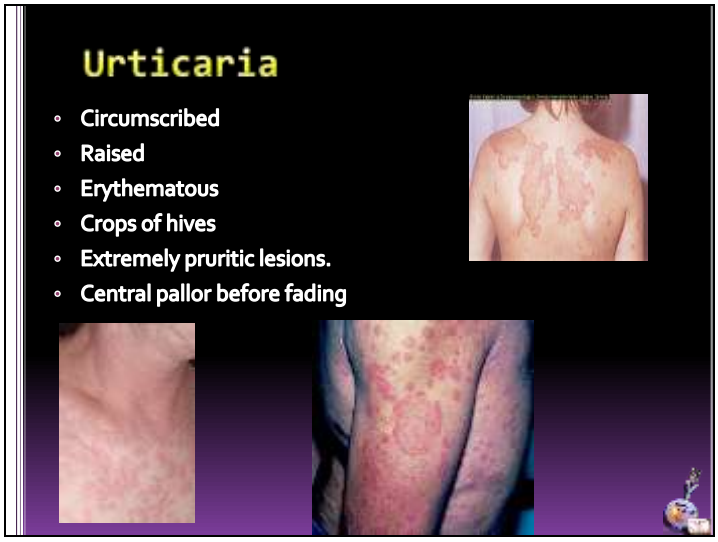
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): خوش بختانه از واکنش هایی است که بسیار کم پیش می آید، سطح بدن بیمار پر از پوسچول می شود. این واکنش عموماً بعد از ٢٤ ساعت اتفاق می افتد، الگوی IgE mediated دارد، لنفوسیت هایT را درگیر می کند و می تواند تظاهرات مختلفی از راش ماکولوپاپولار معمولی تا تاول های بزرگ و پرچرک (بولاگزانتم) ایجاد نماید. درگیری لنفوسیت های T از دلایل بروز این واکنش است.



Fixed drug eruption: در ناحیه ای از پوست بیمار راش یا ضایعات قرمز رنگ ظاهر می شود. که بیشتر در نواحی لب، صورت و اندام های انتهایی می باشد. با قطع دارو عارضه برطرف می شود و در صورت مصرف مجدد، عارضه در همان نقطه ی قبل شدت می گیرد. در بسیاری از موارد شکل ضایعه بیضی می باشد.

Morphological types of drug rashes and some common causes

Maculopapular	Penicillin
Urticaria	Penicillin, aspirin
Vasculitis	Gold, hydralazine
Fixed drug rash	Phenolphthalein in laxatives, tetracyclines, paracetamol
Pigmentation	Minocycline (black), amiodarone (slate grey)
Lupus erythematosus	Penicillamine, isoniazid
Photosensitivity	Thiazides, chlorpromazine, sulphonamide, amiodarone
Pustular	Carbamazepine
Erythema nodosum	Sulphonamides, oral contraceptive



کهیر: PATCH های برآمده همراه با خارش که وسط آن از اطراف کم رنگ تر است.

آنژیوادم: درگیری در لایه های مخاطی و تنفسی که اگر شدت بگیرد ممکن است تنفس را دچار مشکل کند و حتی منجر به خفگی گردد.

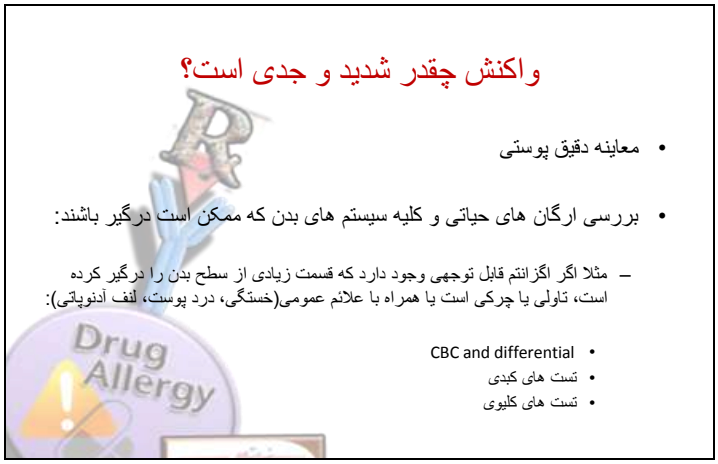
نحوه ی برخورد با بیمار مبتلا به آلرژی دارویی

دکتر زهرا علامه، رزیدنت داروسازی بالینی

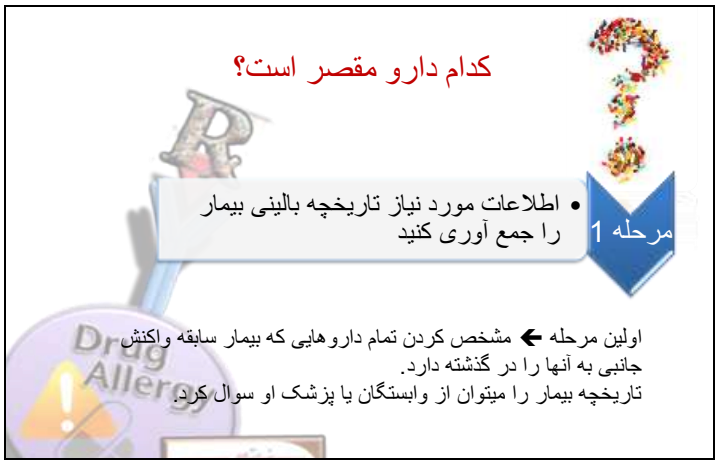
در صورتی که بیمار یک دارو استفاده کند و بعد از چند ساعت از شروع مصرف آن دچار کهیر شود، خیلی راحت می توان حدس زد که بیمار به آن دارو حساسیت دارد. اما همیشه به این سادگی نیست!

معمولاً یک بیمار داروهای مختلفی می خورد و عوارض پیچیده ای دارد و یا هم زمان به بیماری دیگری مبتلاست که ممکن است تظاهرات بیمار کنونی مربوط به آن باشد. بنابراین به عنوان یک داروساز باید نقش خود را بدانیم.

اولین سوالی که باید بپرسیم این است که آیا عارضه ی ایجاد شده واقعاً ناشی از داروهای بیمار است یا مربوط به یک مشکل دیگر مثل بیماری ویروسی مانند آبله مرغان یا غیره می باشد، اگر در اثر دارو بوده بفهمیم که کدام دارو مسبب عارضه است. هنگامی که مطمئن شدیم کدام دارو باعث واکنش شده باید بدانیم که عارضه واقعاً آلرژیک است و سیستم ایمنی در آن نقش دارد یا خیر؛ باید به تشخیص برسیم که کدام یک از چهار تیپ آلرژی برای فرد رخ داده است و آیا داروهای ضروری بیمار ادامه یابد یا همه ی داروهایش قطع شود.



اولین نکته ای که باید به آن توجه شود شدت واکنش رخ داده است که از روی ظاهر بیمار، با معاینه ی دقیق پوستی او و بررسی عملکرد ارگان های حیاتی مشخص می گردد. میزانی از بدن که درگیر شده و محل درگیری بسیار اهمیت دارد. مثلاً اگر اگزانتم قابل توجهی وجود دارد که قسمت زیادی از سطح بدن را درگیر کرده است، تاولی یا چرکی است یا همراه با علائم عمومی(خستگی، درد پوست، لنف آدنوپاتی) بهتر است که تست های CBC and differential،تست های کبدی و تست های کلیوی انجام شوند.



برای تشخیص این که کدام دارو علت ایجاد عارضه است شش مرحله باید طی شود:

۱. باید از بیمار تاریخچه ی دارویی و آلرژیک بگیریم و بدانیم آیا قبلاً دارویی مصرف کرده که به آن حساسیت داشته باشد یا خیر، در صورت مثبت بودن جواب باید علایم واکنش آلرژیک را بپرسیم، بفهمیم چند وقت پیش اتفاق افتاده، آیا بیمار به بستری شدن نیاز پیدا کرده یا نه، راه مصرف دارو چه بوده، علت تجویز دارو و دوز آن چه قدر بوده، آیا قبل از ایجاد این واکنش از داروی مشکوک استفاده کرده یا بار اول است، آیا در هنگام استفاده از داروی مشکوک از دارو یا داروهای دیگری به صورت هم زمان استفاده می کرده یا نه و نوع آن چه بوده، چه دارویی به تازگی برای بیمار شروع شده، بیمار برای عوارض آلرژیک خود چه درمان هایی انجام داده است و آیا بعد از درمان واکنش مجدداً از دارو استفاده کرده است یا نه. هم چنین باید بدانیم بیمار چه میزان با این دسته ی دارویی مواجهه داشته.

سوالاتی که باید پرسیده شود:

- در صورتی که داروی مشخصی پیدا شد که فرد نسبت به آن در گذشته واکنش داده است سوالات زیر باید پرسیده شود:
- علائم و نشانه ها چه بود؟ چه چیزی از آن واکنش می دانید؟
- چند وقت پیش آن واکنش اتفاق افتاد؟
- آیا بیمار به دلیل آن واکنش نیاز به درمان پزشکی یا بستری شدن پیدا کرد؟

7

سوالاتی که باید پرسیده شود:

- آن دارو به چه منظور داده شده بود؟
- دوز و راه مصرف دارو چه بود؟
- آیا قبل از ایجاد آن واکنش بیمار از آن دارو استفاده کرده بود؟
- آیا بیمار در هنگام بروز آن واکنش از داروهای دیگری به صورت همزمان استفاده میکرد؟ آیا هیچ کدام از آنها به تازگی شروع نشده بود؟
- زمان شروع واکنش (هم از آخرین دوز و هم از شروع آن دوره درمانی)؟

8

معايب گرفتن تاريخچه باليني:

- تاريخچه باليني اغلب براي ارزيابي آلرژي فعلي بيمار كافي نيست.
- مطالعات نشان داده اند كه كمتر از 20 درصد از كساني كه سابقه آلرژي دارويي داشته اند در برخورد مستقيم با همان دارو واكنش نشان مي دهند.
- چندين دليل براي اين موضوع وجود دارد:

10

مطالعات نشان داده اند که تنها کمتر از ۲۰٪ افراد بعد از استفاده ی مجدد از یک دارو، به آن واکنش نشان داده اند. مهم ترین علت کم بودن آمار این است که بیمار اصلاً به دارو واکنش نشان نداده، بلکه فکر کرده که به دارو واکنش داده است! در برخی مواقع بعضی از واکنش های دارویی وابسته به IgE مثل آنافیلاکسی یا کهیر ممکن است حساسیت خود را در طول زمان از دست بدهند. به عنوان مثال ۸۰٪ از افرادی که به پنی سیلین حساسیت دارند بعد از ۱۰ سال حساسیت خود را از دست داده اند. علت دیگر، وجود حالات بیولوژیک مثل بیماری در فرد می باشد که باعث بروز این واکنش ها می شود؛ مثلاً کسی که کهیر ایدیوپاتیک مزمن دارد اگر از آسپرین و NSAID استفاده کند باعث بروز یک واکنش شبه آلرژیک می شود، ولی بعد از درمان این بیماری، این داروها در فرد واکنشی ایجاد نمی کنند. گفتیم که واکنش های فوری زمانی رخ می دهند که بیمار قبلاً با آن دارو تماس داشته باشد و IgE در بدن تولید شده باشد؛ ولی گاهی اوقات مصرف لوازم آرایشی یا داروهای OTC که شبیه یک داروی خاص می باشد، باعث ایجاد واکنش های فوری، بعد از مصرف این داروها می شود. (مثل حساسیت به شل کننده های عضلانی که موجب آنافیلاکسی در اولین تماس می شود زیرا بیماران فرآورده های ضد سرفه OTC یا مواد آرایشی استفاده کرده اند.)

۲. اگر تاریخچه ی خوبی به دست نیامد سراغ دفترچه ی داروهای او می رویم تا بدانیم چه داروهایی و با چه مدت زمانی استفاده کرده و چه زمانی دارو قطع شده است. یک روش این است که یک تقویم شروع وپایان داروها را درست کنیم و در آن شروع و پایان علائم را نیز ثبت کنیم. زمان شروع تب یا یافته های آزمایشگاهی مربوطه مثل ائوزینوفیلی در خون یا ائوزینوفیلی در ادرار یا هماچوری مهم می باشد.

۳. در اینترنت یا کتاب های موجود به دنبال واکنش های ناخواسته ی دیده شده با داروی مورد نظر می گردیم تا بدانیم احتمال بروز عوارض با دارو چه قدر است و احتمالات را بررسی می کنیم.

٤. قطع یا جایگزین کردن دارو یا داروهای مشکوک را بررسی می کنیم تا ببینیم بیمار عارضه دار می شود یا خیر.

۵. انجام تست ها مانند تست پوستی و تست های in vitro که روی سرم بیمار انجام می شود، به وسیله ی این تست ها بررسی می کنند که آیا فرد به دارویی آلرژی داشته یا خیر. در ایران این تست ها فقط در کلینیک های آلرژی انجام می شود.

٦. بعد از قطع داروها، چون بیمار به تعدادی از داروهای ضروری خود نیاز دارد، کم کم داروهایی که کمتر مشکوک هستند را به بیمار می دهیم تا از نتیجه ی آن برای رد کردن آلرژی استفاده کنیم. وارد کردن واژه «آلرژی دارویی احتمالی» در پرونده پزشکی بیمار به صلاح نیست و در آینده موجب ایجاد سردرگمی و اشتباه خواهد شد. برای اثبات این که یک دارو باعث آلرژی نشده باید آن را با دوز کم شروع کنیم؛ این کار برای داروهایی انجام می شود که احتمال بروز آلرژی با آن ها کم است. البته برای کسی که تست پوستی یا in vitro آن ها مثبت بوده نباید این امر انجام شود چرا که احتمال آنافیلاکسی وجود دارد. در مورد واکنش های فوری نیز باید اضافه کردن دارو در مکان های بهداشتی مجهز انجام شود.

تجویز مرحله ای دارو

- دادن داروها به بیمار به صورت مرحله به مرحله تحت نظر
- برای **رد کردن** آلرژی نسبت به یک دارو استفاده می شود.
- برای مواقعی مناسب است که احتمال آلرژی فرد نسبت به آن دارو کم می باشد.
- این روش نباید برای بیمارانی که در یک تست آلرژی قبلی پاسخ مثبت نشان داده اند استفاده شود.
- در مواردی که مشکوک به آلرژی دارویی وابسته به IgE هستیم باید این روش توسط یک فرد متخصص در آلرژی و در مرکز بهداشتی مجهز برای درمان واکنش های احتمالی انجام گیرد زیرا احتمال بروز آنافیلاکسی وجود دارد.

17

ادامه درمان

- برای ادامه درمان در بیمارانی که یک آلرژی دارویی در آنها تایید و ثابت شده است 3 انتخاب وجود دارد:
- مصرف داروی غیرمشابه
- مصرف داروی مشابه
- حساسیت زدایی داروی آلرژی زا

18

بعد از اثبات آلرژیک بودن یک دارو برای فرد، برای درمان بیماری او سه راه وجود دارد:

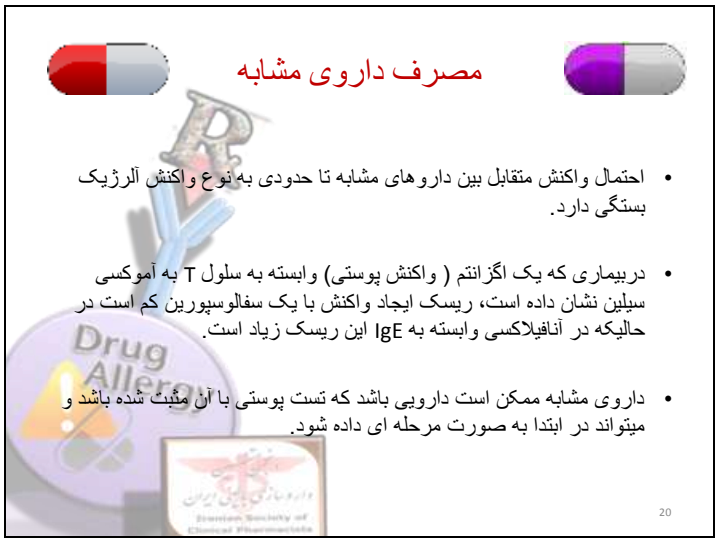
مصرف داروی غیر مشابه

- آسان ترین انتخاب مصرف دارویی از خانواده دیگر است که برای درمان بیماری فرد موثر و ایمن باشد.
- اما درمان های خط دوم ریسک های خاص خود مثل سمیت عوارض جانبی یا قیمت بالا را دارند.
- در مورد آنتی بیوتیک ها استفاده از داروهای وسیع الطیف سبب ایجاد و گسترش باکتریهای مقاوم به دارو می شود.
- بنابراین

– استفاده از داروهای جایگزین و غیر مشابه ایمن ترین راه نیست.

19

۱) مصرف داروی غیرمشابه: اضافه کردن داروی دیگر به جای داروی آلرژیک؛ البته ممکن است این کار خطرناک باشد چرا که به هر علتی، داروی خط دوم انتخابی نبوده مثل قیمت بالا یا ریسک عوارض جانبی زیاد، برای مثال می توان به وسیع الطیف بودن بعضی آنتی بیوتیک ها و قرار گرفتن آن ها در خط دوم درمان اشاره کرد. این روش ایمن ترین راه نیست.



۲) مصرف داروی مشابه، هنگام جایگزین کردن داروی مشابه باید به واکنش های متقابل توجه داشته باشیم و بدانیم چه قدر احتمال دارد همان واکنش با داروی دیگر رخ دهد. واکنش های نوع چهار(واکنش های مربوط به سلول های تی) ریسک واکنش متقابل کمتری دارند مثل واکنش نوع چهار به پنی سیلین که می توان به جای آن از سفالوسپورین استفاده نمود. اما در آنافیلاکسی به پنی سیلین(واکنش وابسته به IgE) نمی توان از سفالوسپورین استفاده کرد.

۳) حساسیت زدایی داروی آلرژی زا.

کنترل طولانی مدت بیماران مستعد آلرژی دارویی

- به بیمار باید آموزش داده شود که از مواجهه با داروی آلرژی زا خودداری کند.

- لیستی از نام های ژنریک و تجاری آن دارو و هم چنین داروهای با احتمال واکنش متقابل به بیمار داده شود.

- بیمارانی که واکنش های بالقوه خطرناک نشان داده اند باید با خود کارت های جیبی، دستبندهای شناسایی همراه داشته باشند یا در مرکز اطلاعات آلرژی دارویی ثبت نام کرده باشند.

افراد مستعد آلرژی دارویی

- اختلالات ژنتیکی یا متابولیکی (مثل سندرم آلرژی دارویی چند گانه)
- مواجهه ی مکرر و زیاد با دارو (مثل آنتی بیوتیک ها در سیستیک فیبروزیس)
- بعضی بیماریهای با اختلال ایمنی (مثل ایدز)
- کسانی که سابقه ی بروز سندرم Stevens-Johnson یا DRESS دارند.

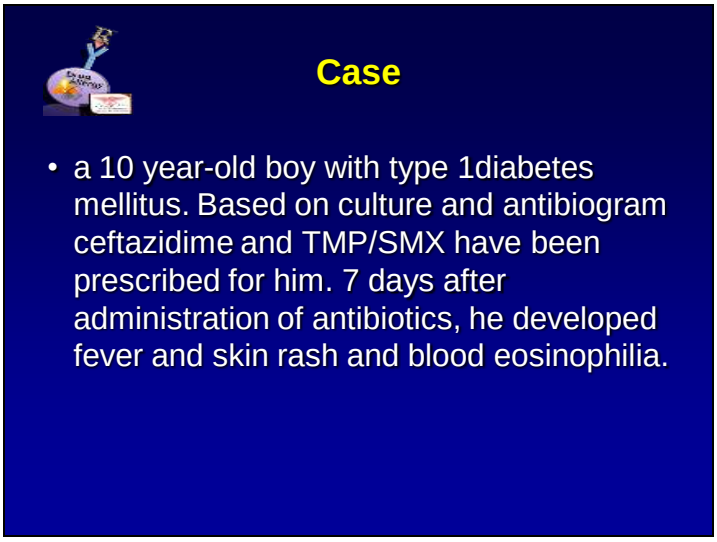
✓ در این افراد دارودرمانی نیازمند کنترل های خاص برای پیشگیری از بروز حساسیت و آلرژی است و این افراد در دوز های پایین تر نیز آلرژی رخ می دهد.

✓ باید علایم شروع واکنش های آلرژیک شدید به این بیماران آموزش داده شود تا در صورت شروع حساسیت بتوانند سریعاً دارو را قطع نمایند.

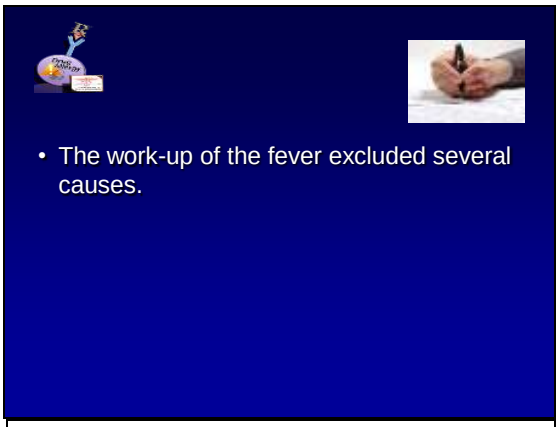
- هنگام شروع داروهای جدید نه آنتی هیستامین ها و نه گلوکوکورتیکوئید ها نمی توانند از آنافیلاکسی پیشگیری کنند و در ضمن این داروها سبب پوشاندن علایم اولیه و بالابردن دوز می شوند. البته کسانی که فقط کهیر یا واکنش خفیف دارند می توان قبل از شروع دارو، از این داروها استفاده کرد.

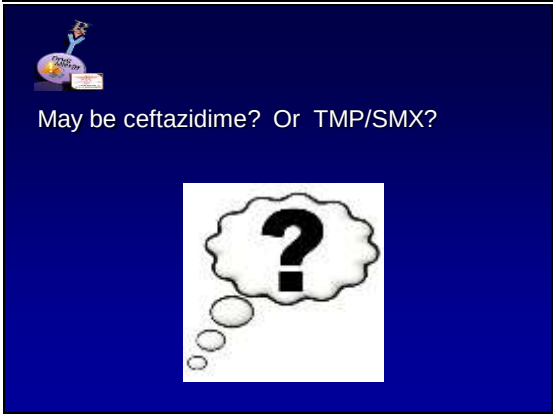
تب دارویی

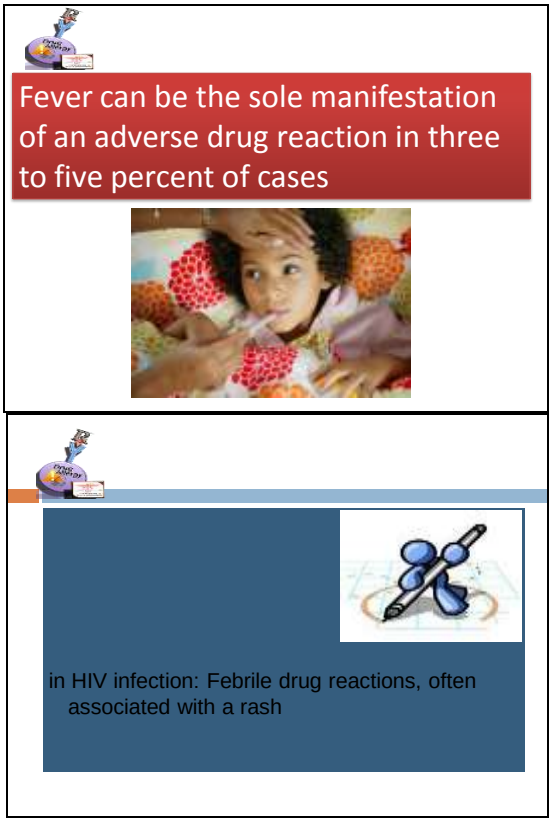
مدرس: دکتر زهرا اشراقی



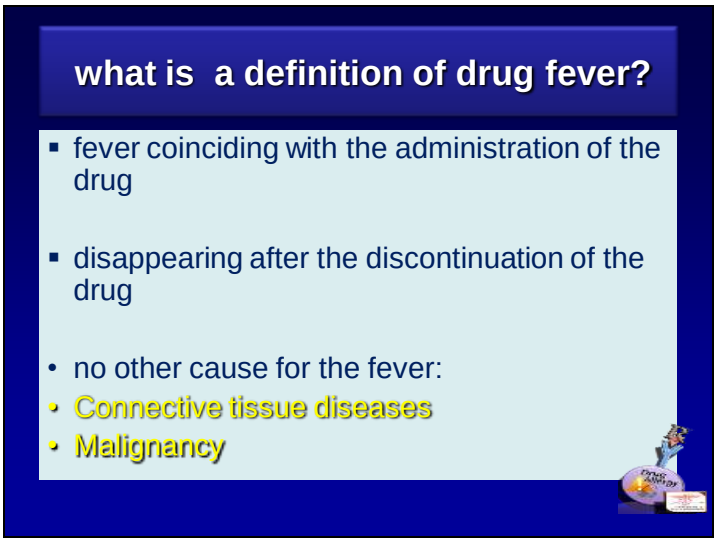
Case: بیمار پسر ۱۰ ساله ی مبتلا به دیابت نوع یک است که بعد از مراجعه به بیمارستان و بررسی های لازم، برای او سفتازیدیم و کوتریموکسازول تجویز شده است. بعد از ۷ روز بیمار دچار تب و راش پوستی شده است. در CBC او ائوزینوفیلی دیده می شود. برای بیمار work up های زیادی انجام شد تا علت تب مشخص شود اما علت خاصی پیدا نشد. در نهایت نتیجه این بود که احتمالاً دارو ها علت تب هستند.



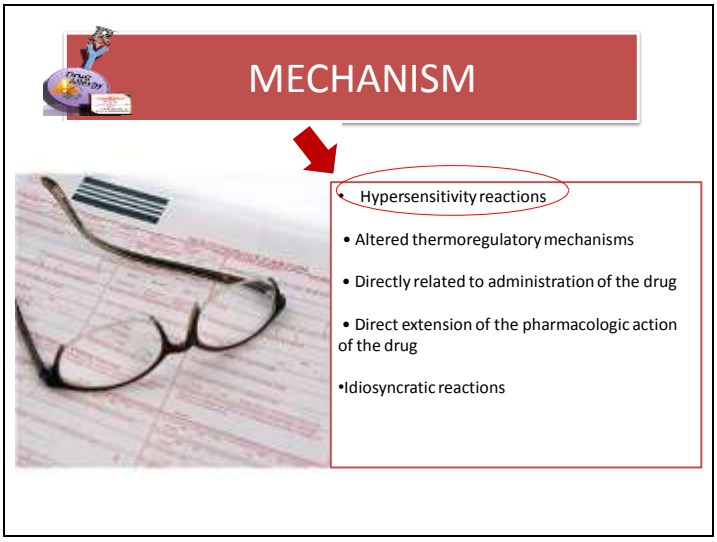




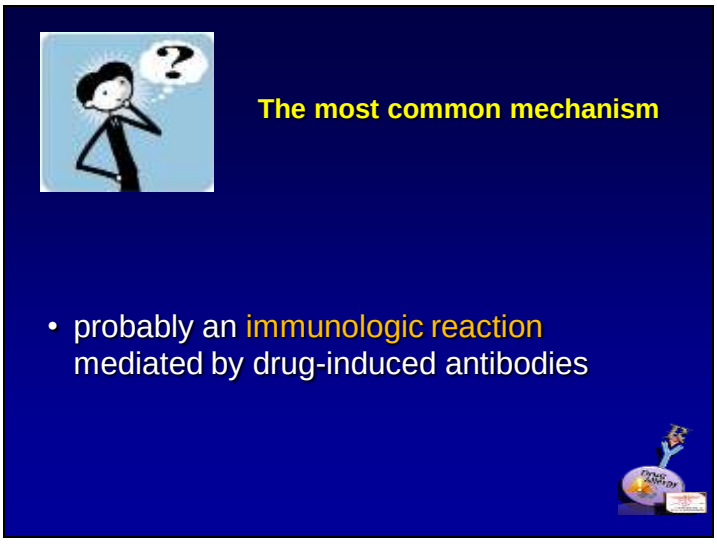
اغلب داروها توانایی ایجاد تب را دارند و ممکن است در یک بیمار از کل واکنش های آلرژیک فقط تب ایجاد شود. در ۳-۵٪ موارد تنها تظاهر یک ADR فقط تب می باشد. خطر تب در بیماران با تعداد زیاد دارو، افراد مسن که داروهای زیادی دریافت می کنند و مبتلایان به HIV بسیار اهمیت دارد. در بیمار HIV عموماً تب دارویی همراه با راش می باشد.



تب دارویی: تبی است که بعد از استفاده از دارو ایجاد می شود و با قطع دارو از بین می رود. زمانی به تب، تب دارویی می گوییم که علت دیگری برای تب پیدا نشود. از سایر علل تب می توان به عفونت، بیماری های بافت همبند و بدخیمی ها اشاره کرد.



تب دارویی مکانیسم های مختلفی دارد که شایع ترین آن ها افزایش حساسیت یا hypersensitivity می باشد. روش ایجاد این نوع واکنش ایمونولوژیک، تولید کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی یا تحریک سلول های ایمنی T به وسیله ی دارو یا متابولیت های آن می باشد. داروهایی که بیشترین تعداد تب دارویی را ایجاد می کنند آلوپورینول، آنتی بیوتیک ها، anticonvulsant ها مثل کاربامازپین و فنی توئین، فولیک اسید و ایبوپروفن اشاره کرد. مصرف هم زمان متوترکسات با آزاتیوپرین با مکانیسم افزایش حساسیت، تب دارویی ایجاد می کنند.



Drug Fever: Causative Agents

Medications with a Potential for inducing a fever	
allopurinol	antihistamines
azathioprine	barbiturates
carbamazepine	cephalosporins
cimetidine	folic acid
hydralazine	hydroxyurea
ibuprofen	isoniazid
methyldopa	nitrofurantoin
penicillins	phenytoin
procainamide	prophylthiouracil
quinidine	streptomycin
sulfonamides	sulindac
triamterene	vancomycin

Current Medical Diagnosis and Treatment, edited by Lawrence M. Tierney, Jr., et al. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1996.

Ghibatgh visitor input - Package insert.

Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. Arch Intern Med 1996; 156(6):618-20.

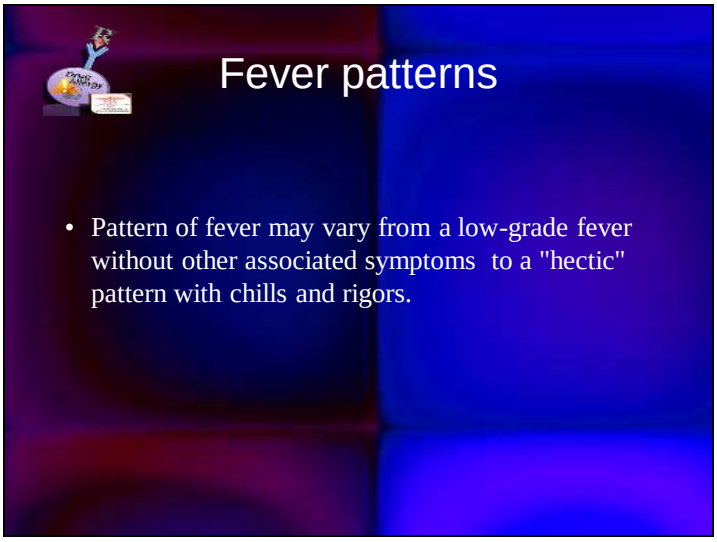
Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. JAMA 1981; 245(8):851-4.

Fever associated with hypersensitivity

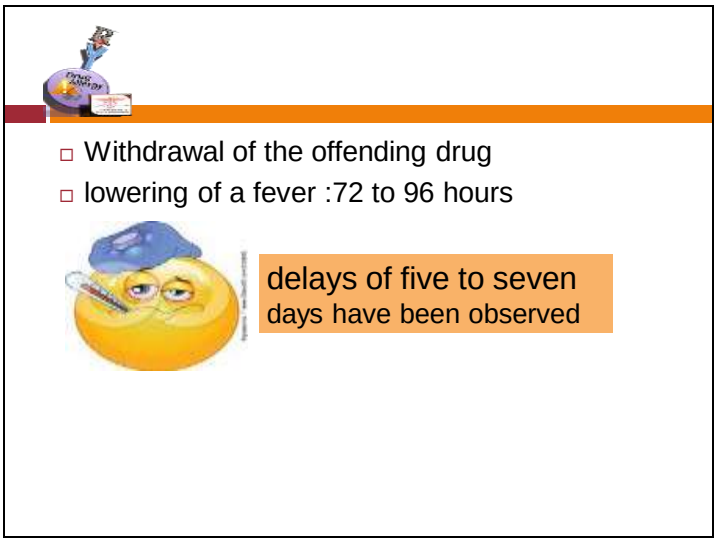
- most common cause of drug fever
- antibody-antigen complexes or
- a T-cell immune response provoked by a drug or its metabolites
- occasionally recognized when certain drugs are used in combination, such as methotrexate and azathioprine in the treatment of refractory rheumatoid arthritis

- the timing of the onset of fever is often not a reliable diagnostic clue
- several days to three weeks after starting

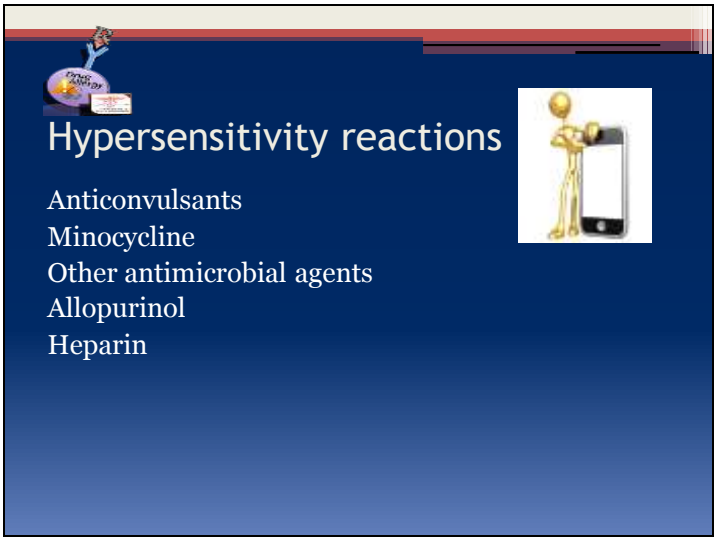
زمان شروع تب، تشخیص قابل اعتمادی برای ما نیست چون ممکن است که چند روز یا چند هفته بعد از تجویز دارو ایجاد شود.



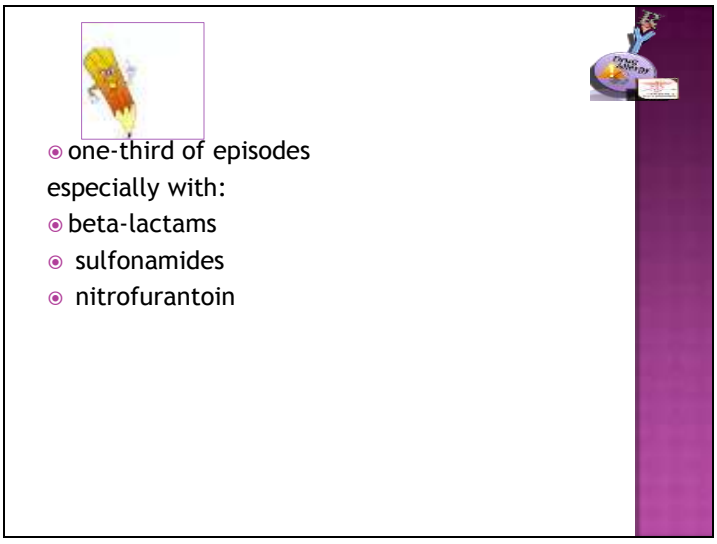
الگوی تب نیز متفاوت می باشد و ممکن است بیمار با یک تب خفیف مراجعه کند یا تب شدید همراه با نوسانات سریع دمای بدن باشد. ممکن است علاوه بر تب، راش، کهیر، اختلالات کبدی یا کلیوی، درگیری های ریوی، زخم مخاط یا اختلالات خونی همراه باشد که البته اکثراً شایع نیستند.



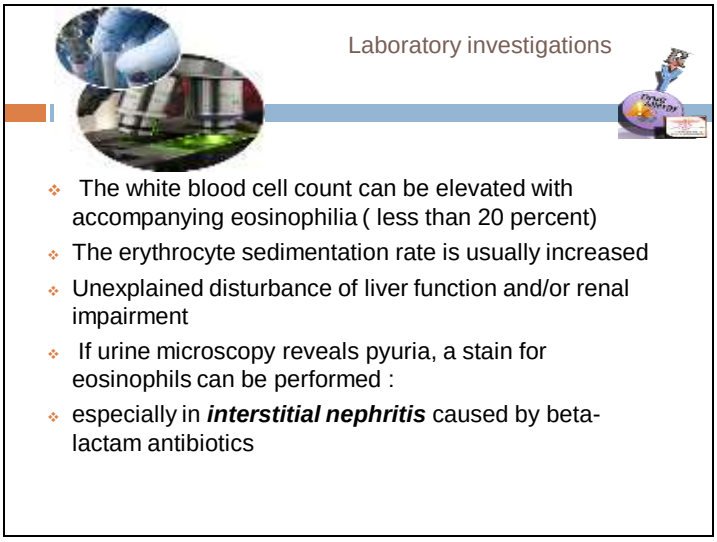
همراهی تب با راش می تواند به تشخیص صحیح کمک کند اما اگر راش ایجاد نشد نمی توان تب دارویی را رد کرد. معمولاً پس از ۹۶-۷۲ ساعت بعد از قطع دارو، تب از بین می رود این امر نیز به تشخیص کمک می نماید. البته گاهی ۵-۷ روز بعد از قطع دارو تب از بین می رود.



Hypersensitivity از شایع ترین موارد هستند. هر دارویی می تواند این واکنش را به همراه داشته باشد، داروهایی که بیشترین میزان این نوع عوارض را ایجاد می کنند anticonvulsant ها، ماینوسیکلین، آنتی بیوتیک ها، آلوپورینول و هپارین می باشند.



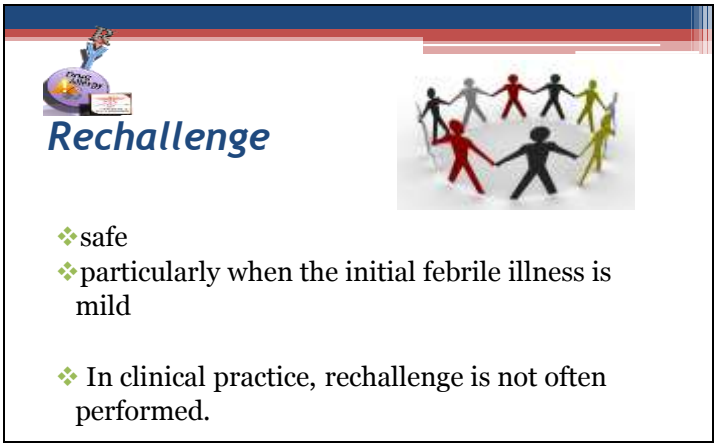
آنتی بیوتیک ها: تقریباً نصف موارد تب دارویی ناشی از این داروهاست؛ به ویژه با بتالاکتام ها، سولفونامیدها و نیتروفورانتوئین.



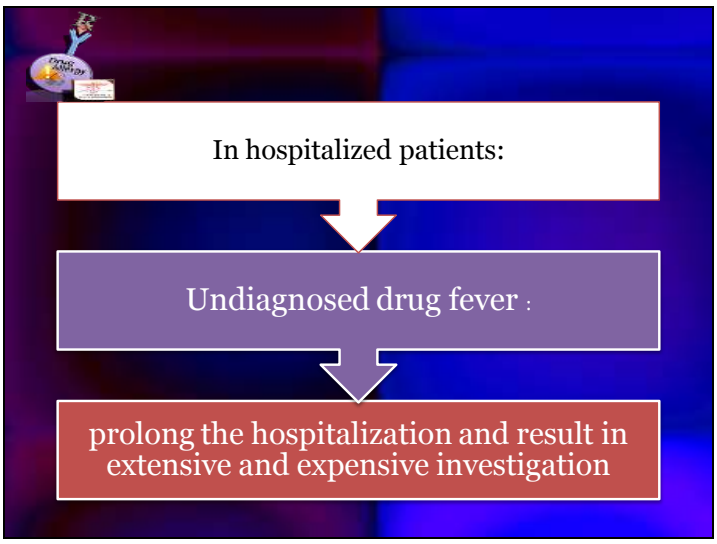
تست های آزمایشگاهی می توانند به تشخیص کمک کنند البته در کمتر از ۲۰٪ از موارد WBC های بیمار بالا می رود و ائوزینوفیلی اتفاق می افتد که در آزمایش مشخص می گردد. در بعضی از موارد ESR بیمار بالا می رود که البته شاخص بسیار مهمی نیست زیرا در بسیاری از بیماری ها این فاکتور افزایش می یابد. ممکن است در تست بیمار اختلالات کبدی و کلیوی بدون علت دیده شود. امکان دارد که بعضی از داروها مثل بتالاکتام ها نفریت بینابینی ایجاد کنند که این مساله را می توان با ائوزینوفیل اوری و pyuria فهمید.

اقدامات بعد از تشخیص تب دارویی

اقدام خاصی برای فرد دچار این نوع آلرژی نداریم و فقط تعویض دارو یا قطع آن مهم است. بهتر است ابتدا دارویی که بیشتر به آن شک داریم را قطع کنیم و در صورتی که تب از بین نرفت سراغ داروهای بعدی می رویم.



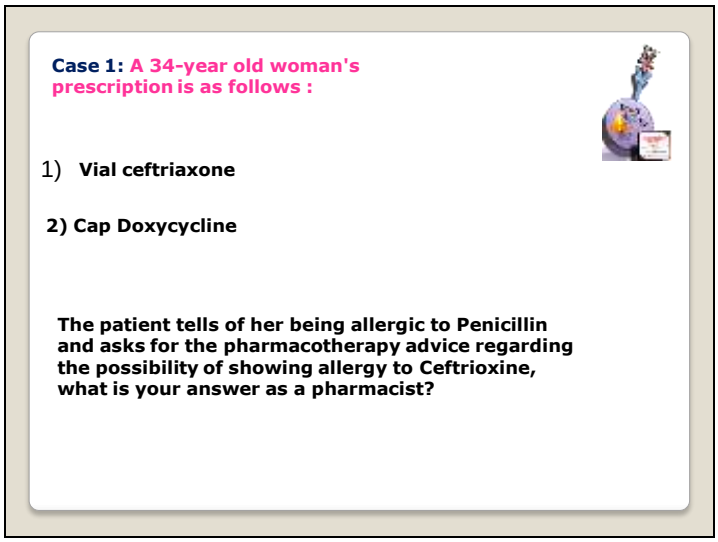
در مورد تب دارویی می توانیم rechallenge انجام دهیم چرا که به اندازه ی کافی safe می باشد. البته ممکن است anticonvulsant ها ایجاد Stevens-Johnson و عوارض خطرناک در بیمار نمایند. در واقع در بالین rechallenge زیاد انجام نمی شود و در بیشتر موارد فقط دارو را قطع می کنیم.



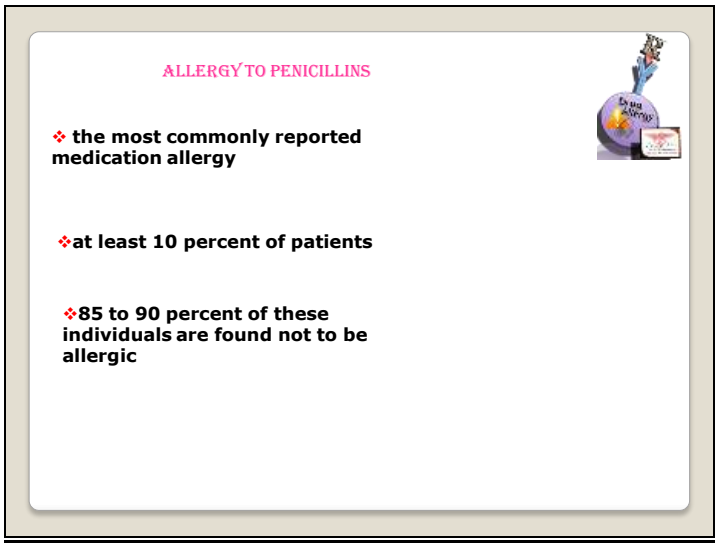
اهمیت تب دارویی در طولانی شدن مدت بستری بیمار، بروز عفونت های بیمارستانی و و افزایش هزینه هاست.

در case مطرح شده نیز بعد از قطع آنتی بیوتیک تب بیمار قطع شد.

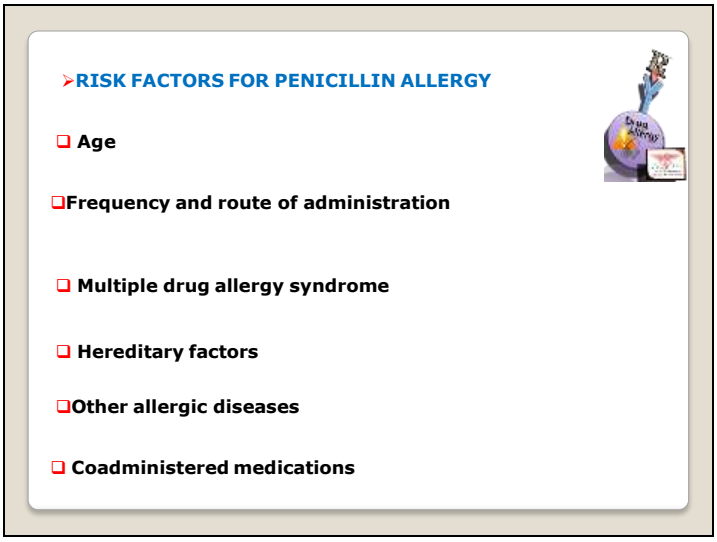
A آلرژی به پنی سیلین ها



برای خانم ۳٤ ساله ویال سفتریاکسون و کپسول داکسی سیکلین تجویز شده است، بیمار فراموش کرده به پزشکش بگوید به پنی سیلین حساسیت دارد. توصیه ی ما در مورد سفتریاکسون به عنوان داروساز به بیمار چیست؟

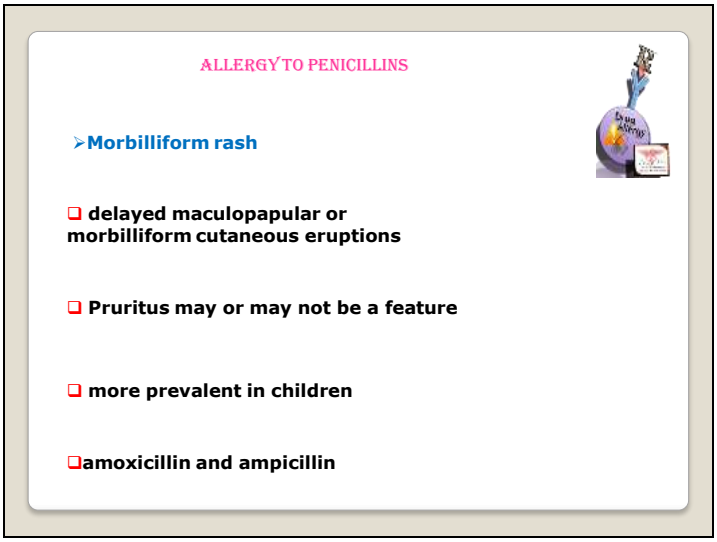


شایع ترین آلرژی دارویی، آلرژی به پنی سیلین هاست. ممکن است حدود ۱۰٪ از افراد اظهار کنند که این داروها آلرژی دارند اما حدود ۸۵-۹۰٪ این افراد واقعاً آلرژی ندارند و باید دقیق متوجه شویم که منظور فرد از آلرژی چیست.



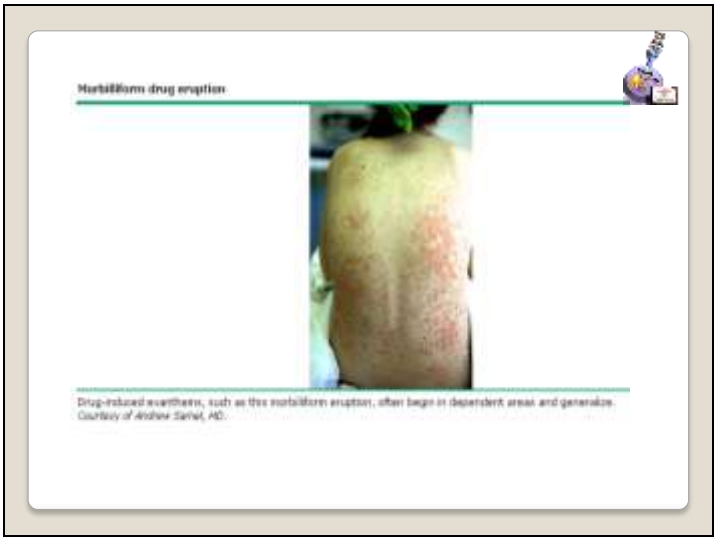
ریسک فاکتورها:

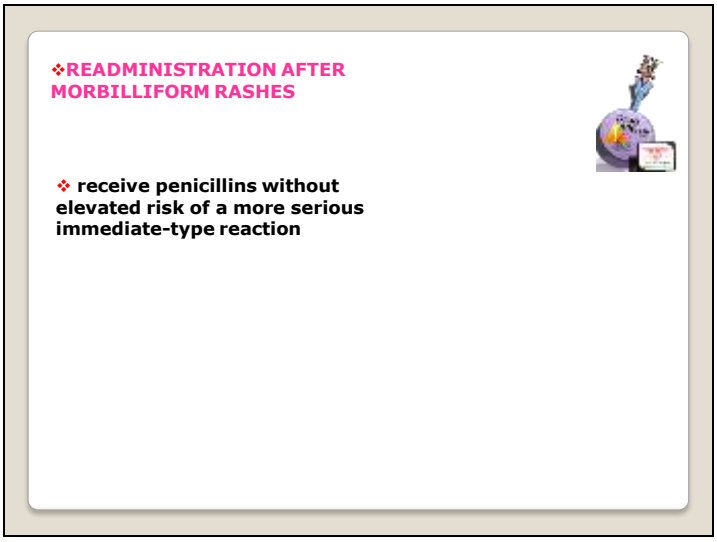
۱. سن: افراد ۲۰-۴۰ ساله بیشتر به پنی سیلین ها حساسیت دارند.
۲. دفعات تجویز: هر چه تعداد دفعات بیشتر باشد امکان بروز آلرژی بالاتر است.
۳. روش تجویز: روش پوستی بیشتر ایجاد آلرژی می کند و به همین خاطر فرآورده ی پوستی از این داروها نداریم، بعد از آن فرم IV، IM و در آخر فرم خوراکی ایجاد حساسیت می نماید.
٤. Multiple drug allergy syndrome: افرادی که به NSAID ها حساسیت دارند احتمال بروز آلرژی به پنی سیلین ها در آن ها بیشتر است.
٥. فاکتورهای ژنتیک: در صورتی که در خانواده ی فرد سابقه ی آلرژی وجود داشته باشد فرد بیشتر در معرض بروز حساسیت است.
٦. بیماری های آلرژیک مانند آسم.
۷. مصرف هم زمان چند دارو: به عنوان مثال مصرف آمپی سیلین با آلوپورینول احتمال بروز راش را بیشتر می کند.

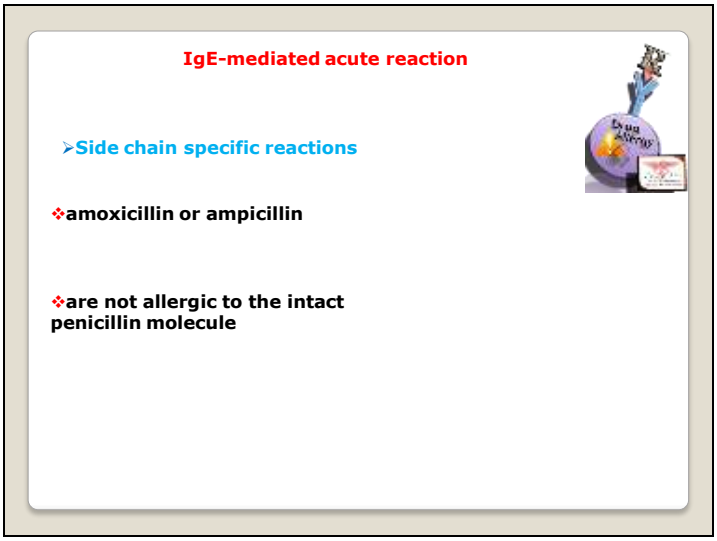


برای دریافت این اطلاعات باید از بیمار history بگیریم.

پنی سیلین ها هر چهار نوع واکنش آلرژیک را نشان می دهند که تیپ ۱ (آنافیلاکسی) از همه معروف تر می باشد. راش موربیلی فرم، حساسیت پوستی خفیف که از واکنش های تیپ ٤ می باشد نیز شایع است. مورد تیپیک راش موربیلی فرم، بچه ی ۷–۸ ساله ای است که با بیماری مونونوکلئوز عفونی به پزشک مراجعه می نماید، پزشک به اشتباه فارنژیت تشخیص داده و برای او آموکسی سیلین یا آمپی سیلین تجویز می کند. با این وجود این نوع واکنش زیاد جدی نیست و با rechallenge برطرف می شود.



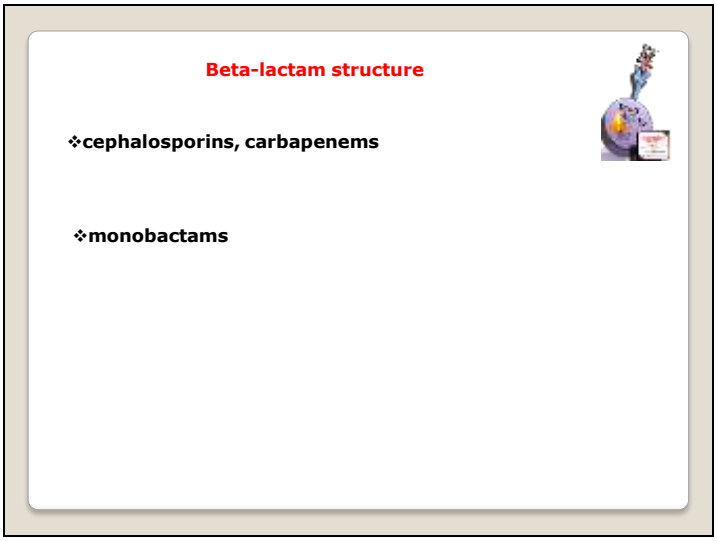


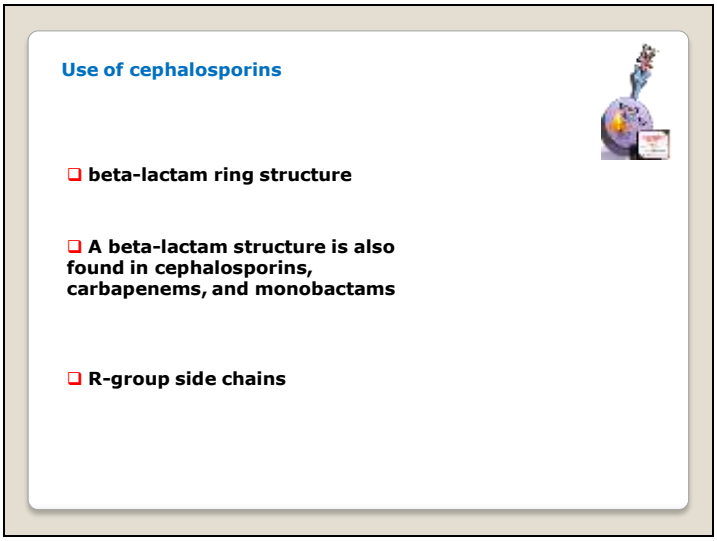


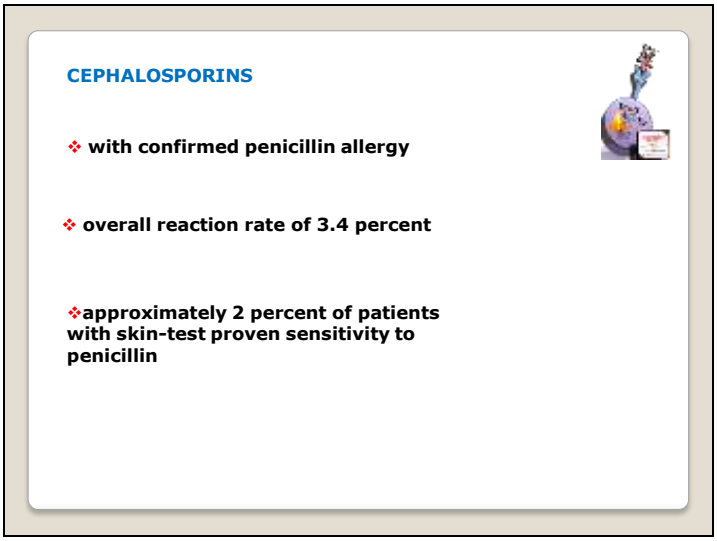
واکنش های حساسیتی پنی سیلین ها به دو دسته تقسیم می شود:

۱- IgE-mediated acute reaction: در کشورهای اروپایی آنافیلاکسی بیشتر با آموکسی سیلین و آمپی سیلین دیده می شود، چون مصرف بالایی دارند. فردی که دچار این عارضه می شود فقط نمی تونند از این دو دارو استفاده کند. البته یک دسته از سفالوسپورین ها مثل سفالکسین نیز در صورت وجود حساسیت به آموکسی و آمپی نباید استفاده شوند چرا که احتمال بروز حساسیت مقاطع وجود دارد.

۲- حساسیت به حلقه ی بتالاکتام که در تمام پنی سیلین ها و سایر بتالاکتام ها وجود دارد و اگر فردی سابقه ی حساسیت به پنی سیلین G یا سایر پنی سیلین ها دارد، در واقع به حلقه ی بتالاکتام حساس است و این حلقه نیز در همه ی آنتی بیوتیک های این دسته مشترک است و با گرفتن تاریخچه از بیمار باید بتوانیم به نوع حساسیت پی ببریم.

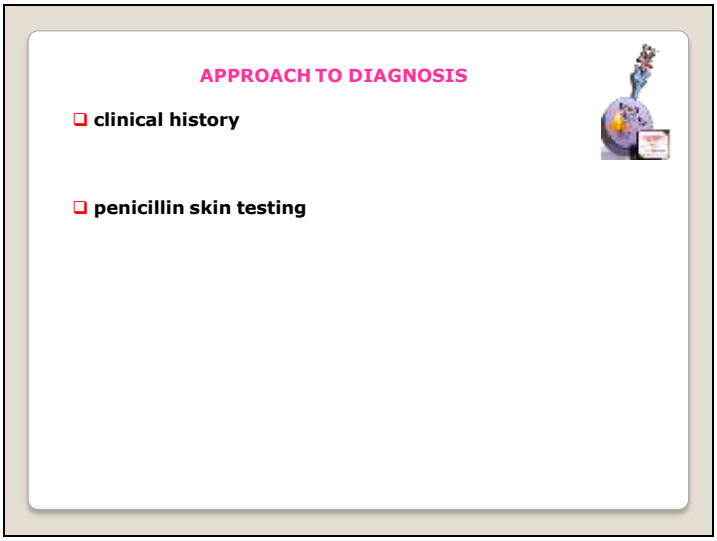




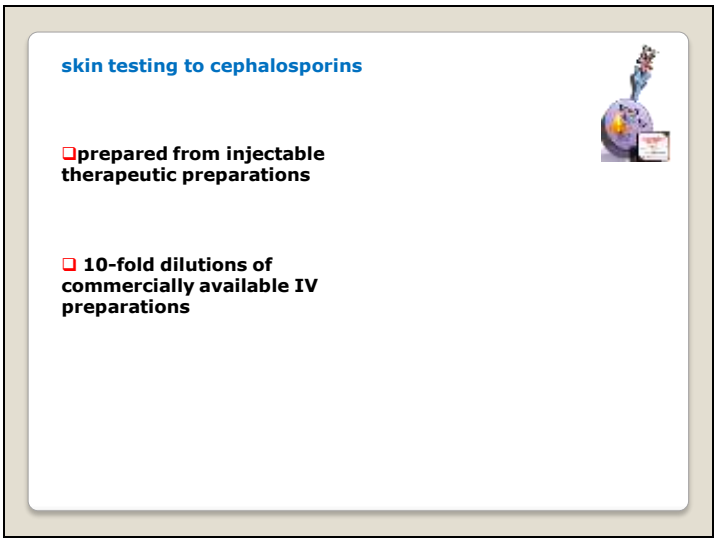


درصد پایینی از افراد (۳/٤٪) هم زمان به پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها حساسیت دارند. علت این امر وجود ناخالصی های پنی سیلینی در سفالوسپورین ها بوده است. امروزه درصد این افراد به ۲٪ رسیده،

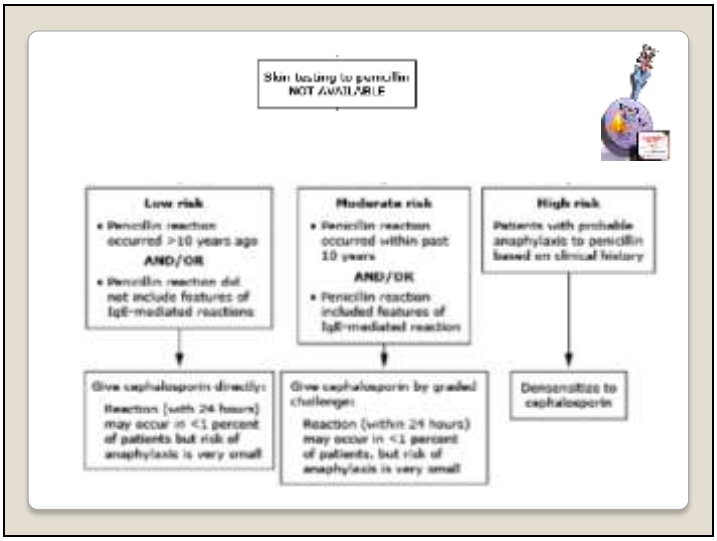
درصد واکنش متقاطع در بیماران بسیار پایین می باشد ولی چون باعث بروز آنافیلاکسی می شود همین درصد کم نیز باید در نظر گرفته شود.

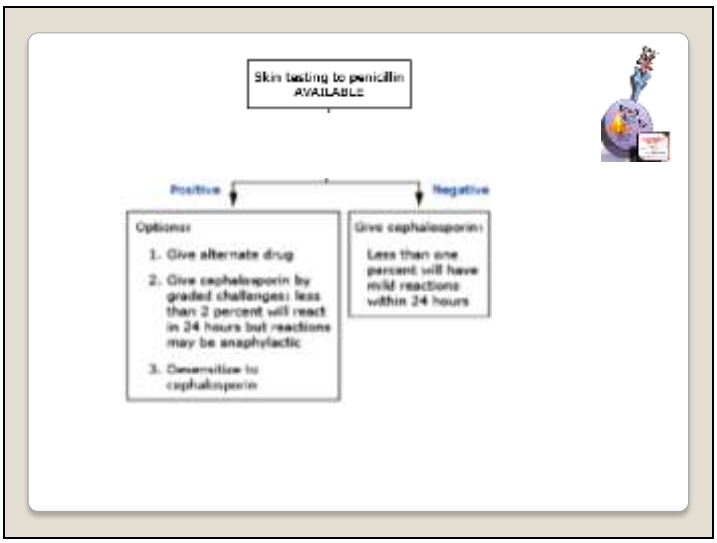


بنابراین برای این بیماران: ۱) تست پوستی پنی سیلین انجام می شود و در صورت مثبت بودن، سفالوسپورین نیز برای فرد تجویز نمی شود و باید حساسیت زدایی شود. ۲) از بیمار تاریخچه می گیریم؛ در صورتی که بیش از ۱۰ سال از حساسیت فرد به پنی سیلین گذشته باشد low risk است حتی اگر واکنش او آنافیلاکتیک یا راش موربیلی فرم باشد، در صورتی که کمتر از ۱۰ سال گذشته باشد و فرد سابقه ی خوبی به ما ندهد، فرد high risk به شمار می آید. اگر فرد تاریخچه ی دقیقی نمی دهد باید به روش grading challenge عمل کنیم، یعنی دارو را ۱۰۰ برابر رقیق کرده و به بیمار می دهیم در صورت عدم وقوع واکنش حساسیتی بعد از یک ساعت، دوز دارو را کامل می کنیم.



در مواردی که فرد تاریخچه ای از واکنش های آنافیلاکسی می دهد و علایمی چون آنژیوادم و افت فشار خون را تجربه کرده و نیاز به مداخله ی اورژانسی پیدا نموده است، احتمال حساسیت بالاست و در این موارد یا از داروی سفالوسپورینی استفاده نمی شود و یا باید حساسیت زدایی صورت بگیرد. البته روش بهتر همان تست پوستی پنی سیلین می باشد.

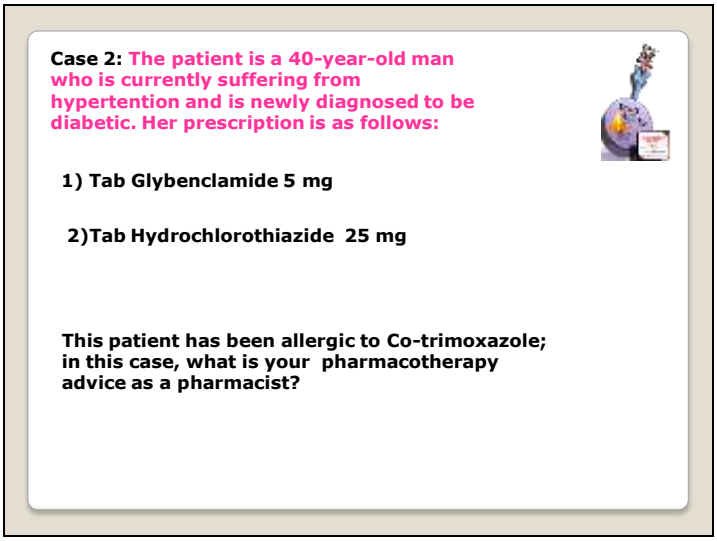




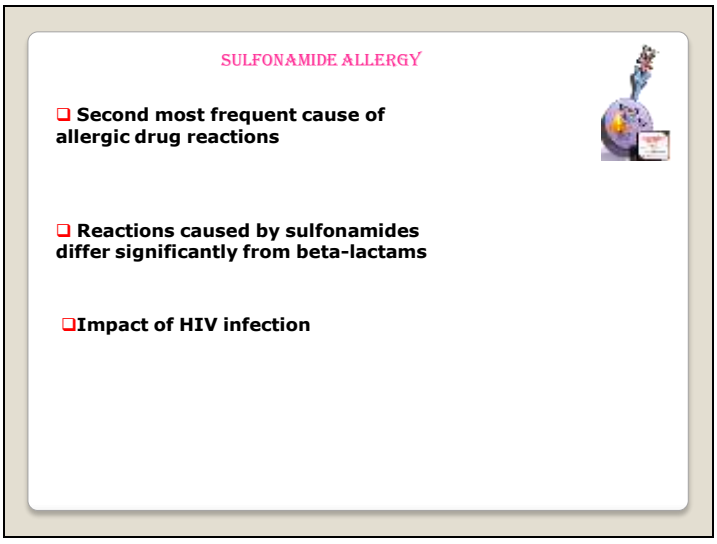
روش دیگری که در ایران اجرا نمی شود تست سفالوسپورین است، یعنی با یک سفالوسپورین مانند پنی سیلین، تست انجام می شود و همان ۲٪ حساسیت متقاطع را ردیابی می نمایند.

B. <u>آلرژی به سولفونامید ها</u>

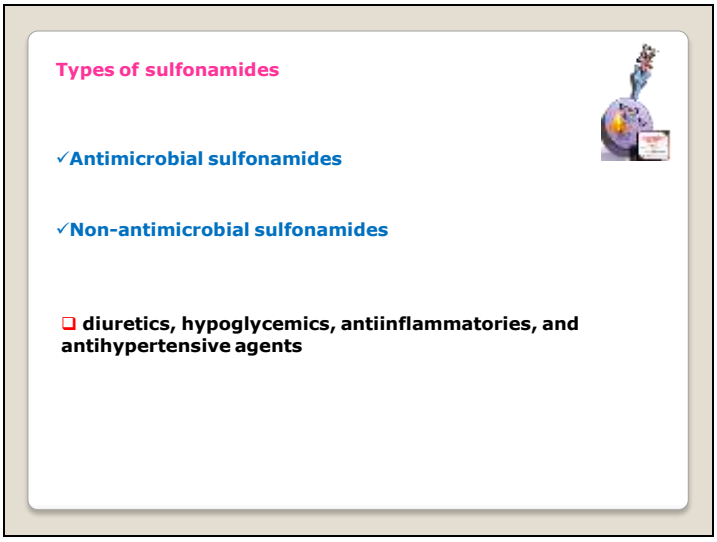
بعد از پنی سیلین ها، دومین دسته از داروهایی هستند که ایجاد واکنش های آلرژیک می کنند.



آقای ٤٠ ساله مبتلا به دیابت و پرفشار خونی، با داروهای گلی بنکلامید و هیدروکلروتیازید با مطالعه ی بروشور داروهای خود متوجه شده که فرد حساس به سولفونامید نباید از گلی بنکلامید و هیدروکلروتیازید استفاده کند. در واقع می خواهد بداند که باید داروهایش را مصرف کند یا خیر.



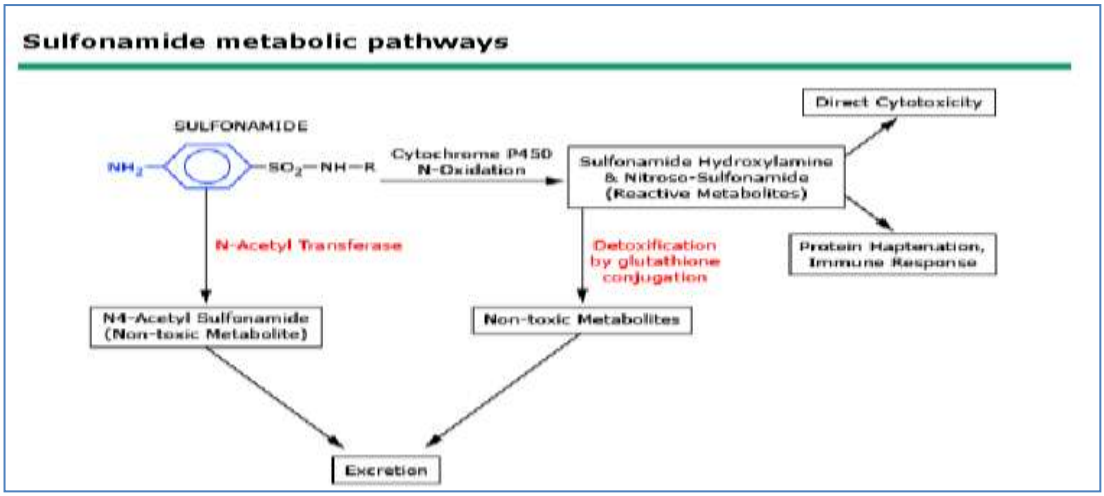
تفاوت آلرژی به سولفونامیدها با پنی سیلین ها در این است که پنی سیلین ها آنافیلاکسی ایجاد می کنند ولی سولفونامیدها واکنش های پوستی و نوع ٤ تاخیری- وابسته به T cell ها- ایجاد می نمایند. آنافیلاکسی و واکنش های نوع ۲ و ۳ با این داروها بسیار کمیاب است.

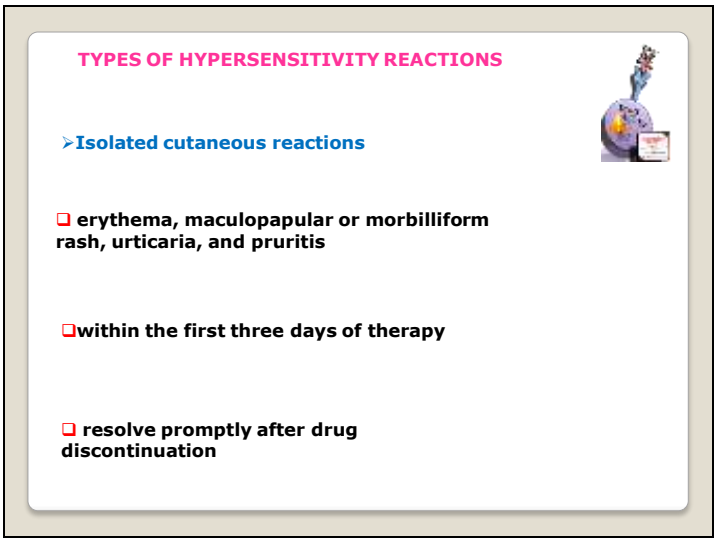


سولفونامیدها به دو دسته تقسیم می شوند:

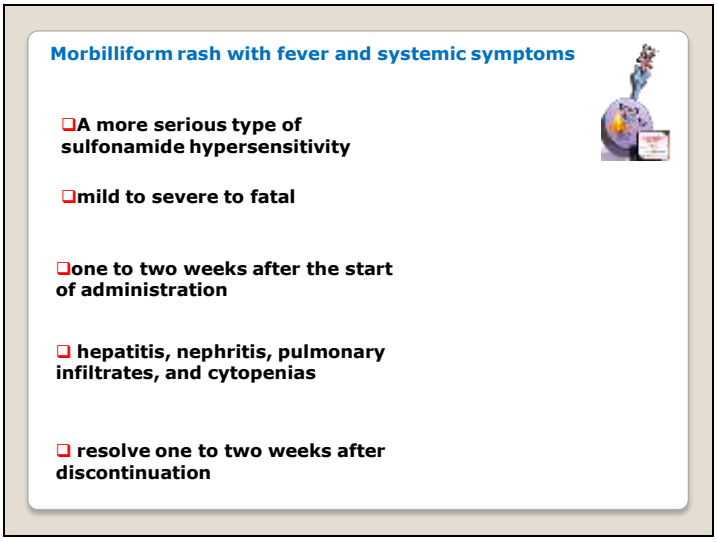
۱. سولفونامیدهای آنتی بیوتیکی مثل کوتریموکسازول.
۲. داروهای سولفونامیدی غیر آنتی بیوتیکی مثل هیدروکلروتیازید(دیورتیک)، فوروزماید(دیورتیک لوپ)، کاهنده های قند خون مثل گلی بنکلامید، داروهای ضد درد مثل سلکوکسیب، سوماتریپتان(داروی میگرن)، سولفاسالازین(داروی مورد استفاده در بیماری های خود ایمنی).

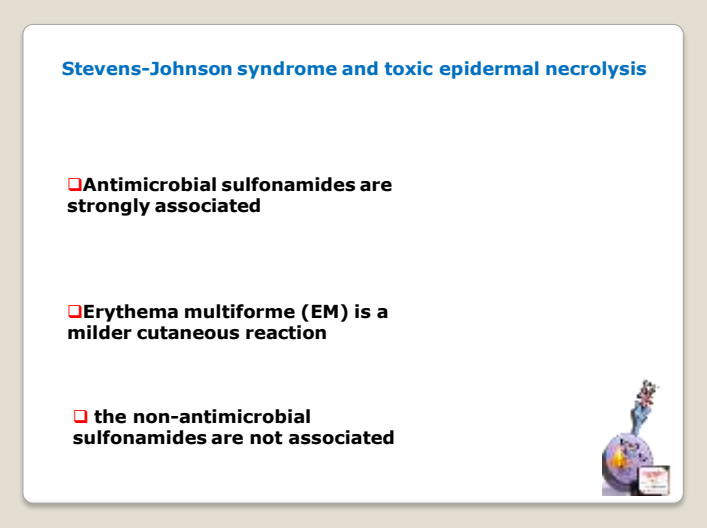
علت بروز حساسیت به این داروها، وجود مسیرهای متابولیکی است که در افراد عادی و بدون حساسیت، مسیر سمت چپ انجام می شود و متابولیت دارو در یک مسیر safe از بدن دفع می شود اما در افراد آلرژیک، اختلال به عللی چون ژنتیک یا اکتساب مثل HIV است. به عنوان مثال در افراد HIV مثبت، بعد از افت شدید لنفوسیت ها، برای پیشگیری از عفونت یک آنتی بیوتیک استفاده می شود که کوتریموکسازول در این افراد به خوبی جواب می دهد؛ اما چون این افراد مشکلات تغذیه ای دارند ذخایر گلوتامین بدنشان کاهش می یابد و مسیر متابولیسم زود اشباع می گردد. بنابراین مسیر دوم فعال می شود و متابولیت هایی ایجاد می کند که ایجاد حساسیت می نمایند. در افراد HIV مثبت داروی کوتریموکسازول زیاد تجویز می شود و گاهی افراد به آن حساسیت می دهد، در این جا داروساز باید بداند که فرد HIV مثبت به دارو حساسیت دارد یا خیر.

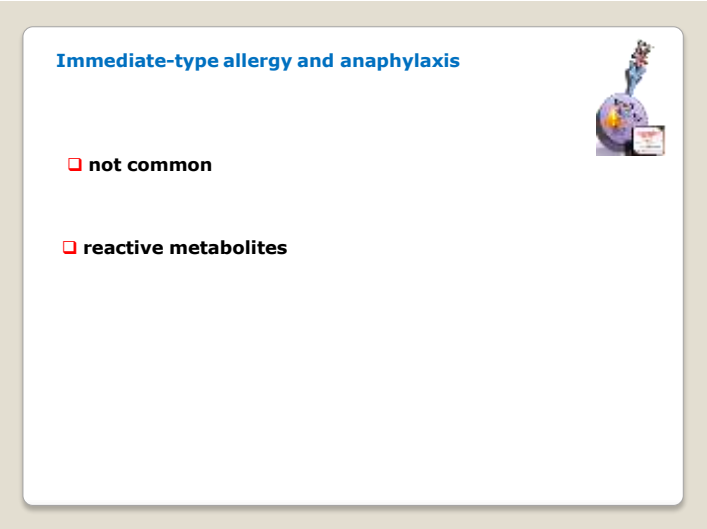




واکنش به سولفونامیدها به صورت راش یا کهیر بروز می کند و بعد از ۲-۳ روز رخ می دهد. این واکنش ها زیاد جدی نیست و معمولاً بعد از قطع دارو برطرف می شود، اما نمی توان به بیمار گفت که دفعات بعد با خیال راحت از این دارو استفاده نماید.



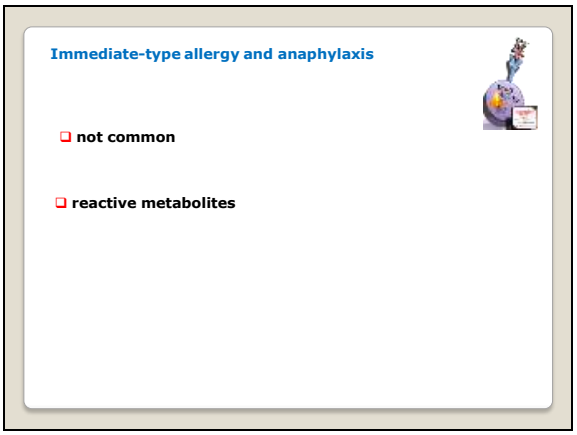


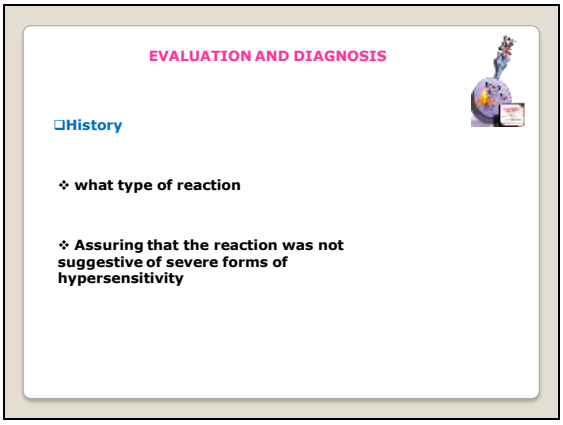


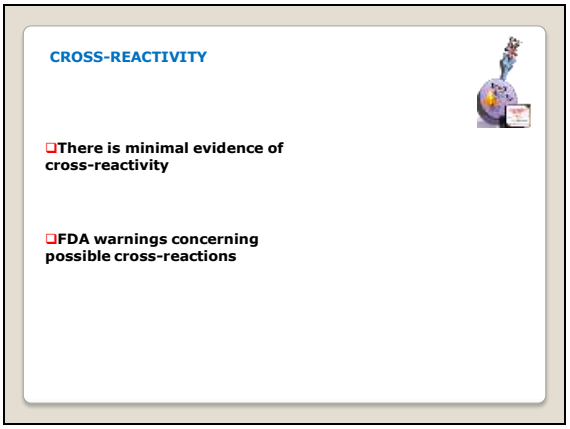
حساسیت زدایی بیشتر در واکنش های تیپ یک و وابسته به IgE انجام می شود اما دیده شده که در مورد واکنش های خفیف تیپ ٤ سولفونامیدها نیز می توان حساسیت زدایی انجام داد ولی اگر علاوه بر راش موربیلیفرم درگیری های سیستمیک مانند درگیری کبد، ریه یا کلیه داشته باشد معمولاً rechallenge انجام نمی شود چون خطر آن از فایده ی دارو بیشتر است.در صورتی که Stevens-Johnson یا TEN در فرد ایجاد شد حتماً باید هیچ کدام از سولفونامیدها، چه آنتی بیوتیکی و چه غیر آنتی بیوتیکی، استفاده نشوند. به عنوان مثال فردی که با کوتریموکسازول دچار Stevens-Johnson می شود نباید سلکوکسیب یا هیدروکلروتیازید بگیرد و اگر واقعاً نیازمند این داروها شد باید تجویز دارو زیر نظر یک متخصص آلرژی انجام شود چرا که احتمال خطر و شدت آن بسیار بالاست.

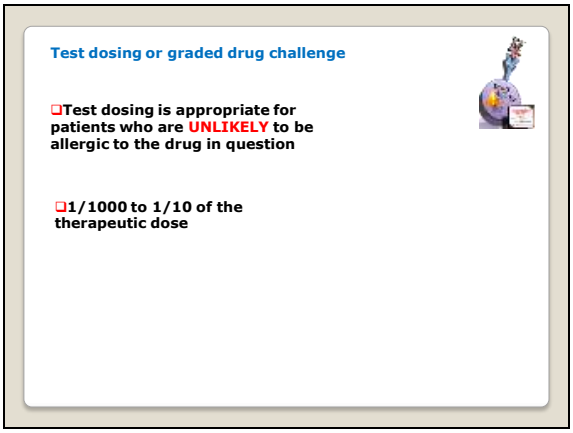
در بروشور سولفونامیدها هشدارهای زیادی نوشته شده که علت آن تذکرات FDA می باشد، البته در بالین آلرژی متقاطع این دسته های دارویی کمتر از حدی است که FDA گفته و این طور نیست که نتوان داروها را صرف آلرژی به سولفونامیدها، به بیمار نداد؛ چرا که داروهایی مثل هیدروکلروتیازید و گلی بن کلامید داروهای بسیار خوبی برای درمان فشار خون بالا و دیابت هستند و به راحتی نمی توان از آن ها چشم پوشی نمود؛ بنابراین باید از بیمار تاریخچه ی دارویی بگیریم و متوجه شویم که واکنش او نسبت به سولفونامید آنتی

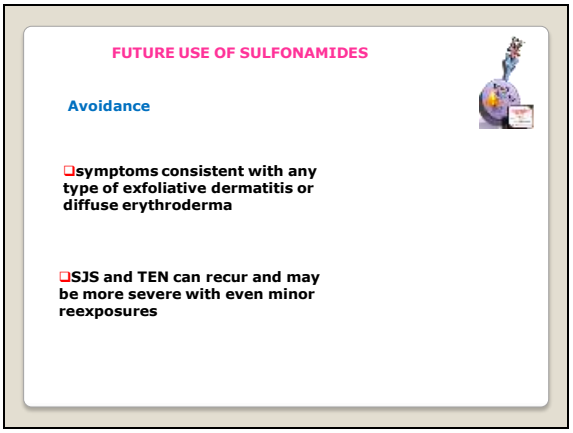
بیوتیکی، شدید بوده یا خفیف، در صورتی که Stevens-Johnson یا TEN اتفاق افتاده باشد نباید از این داروها استفاده شود ولی در واکنش های پوستی و خفیف می توان از سولفونامیدهای غیر آنتی بیوتیکی استفاده نمود. ولی برای مصرف آنتی بیوتیکی ها باید حتماً حساسیت زدایی انجام شود. در صورت بروز آنافیلاکسی- وابسته به IgE نیز حتماً باید حساسیت زدایی صورت بگیرد.











Desensitization

❑morbilliform rash with or without fever

❑ no equivalent alternative treatment

Desensitization

❑ cautious administration of small and increasing doses of a medication

❑to patients who are LIKELY to be allergic to the drug in question

❑Desensitization is most often used in patients with IgE-mediated

❑ more common presentation of rash and fever to sulfanamide

❑Needing a sulfonamide from the same group

❖ Desensitization is appropriate in this setting

❑Patients with previous morbilliform rash (+/- fever)

❖Needing a sulfonamide from a different group

✓Simply give the drug normally

✓Administration of one or more test doses of the desired drug

Patients with past anaphylaxis

❖the causative drug should be avoided

❖all sulfonamides within the same group should also be avoided

✓ If such therapy is essential, then a desensitization protocol

Patients with previous SJS or TEN

❖ANY form of reexposure to the culprit drug or a sulfonamide in the same group is STRICTLY CONTRAINDICATED

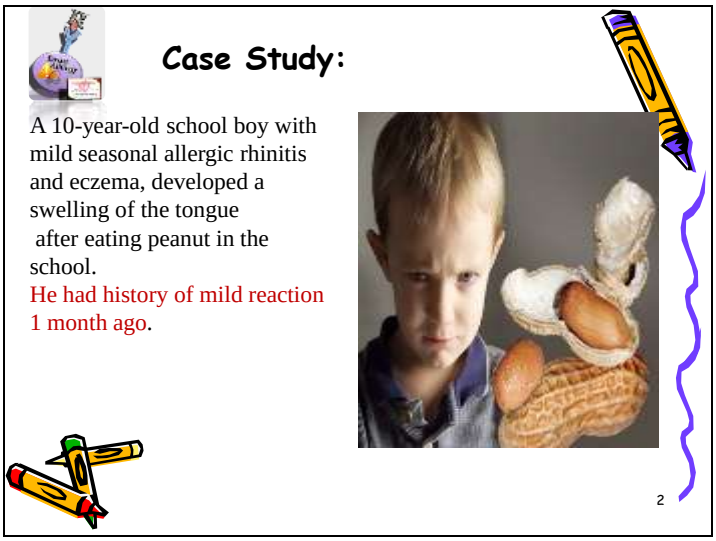
✓Needing a sulfonamide from a different group

❖ Consultation with an allergy specialist

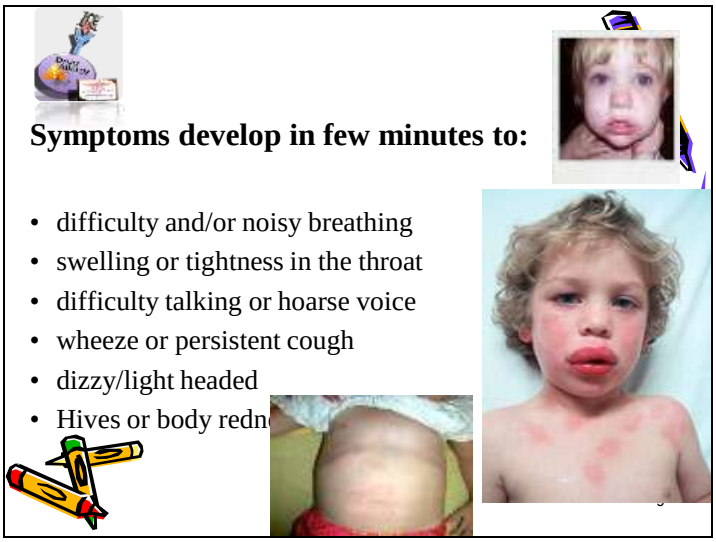
آنافیلاکسی

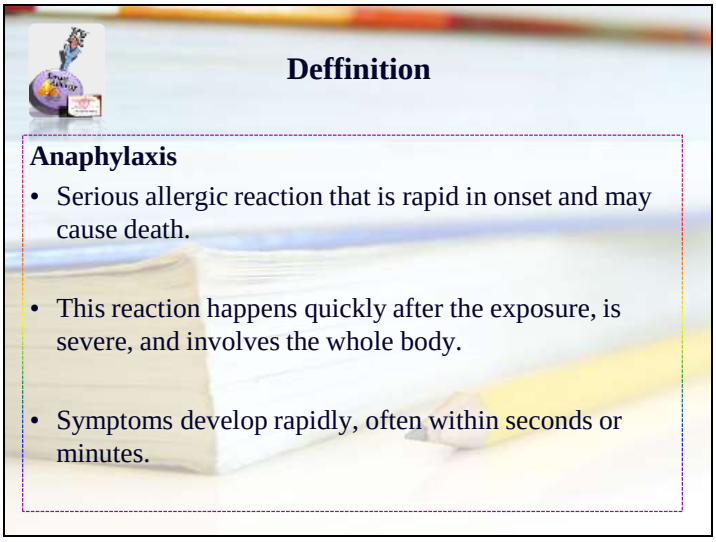
دکتر زهرا صحرایی، رزیدنت داروسازی بالینی

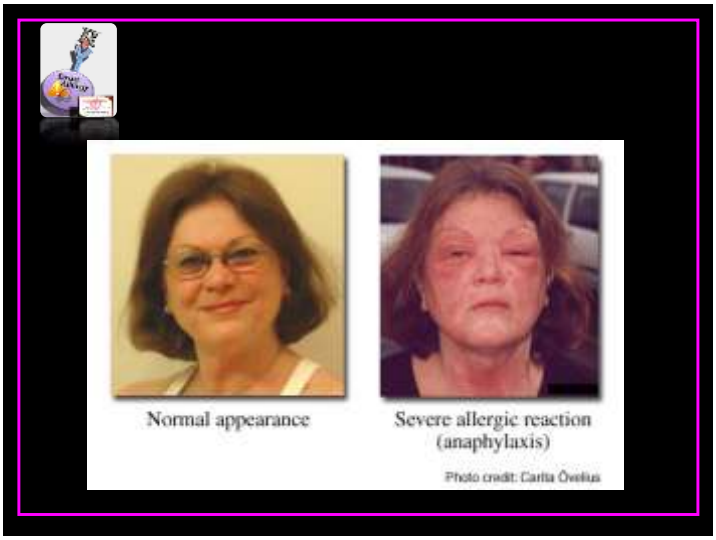
بیمار کودک ۱۰ ساله ای است که بعد از خوردن بادام زمینی در مدرسه دچار ادم و تورم لب ها شده و مشکلات تنفسی و مشکل در صحبت کردن و کهیر و راش برای او ایجاد شده است. یک ماه قبل نیز سابقه ی مصرف بادام زمینی و بروز حساسیت داشته که خفیف تر بوده است. این واکنش حتماً آنافیلاکسی می باشد.

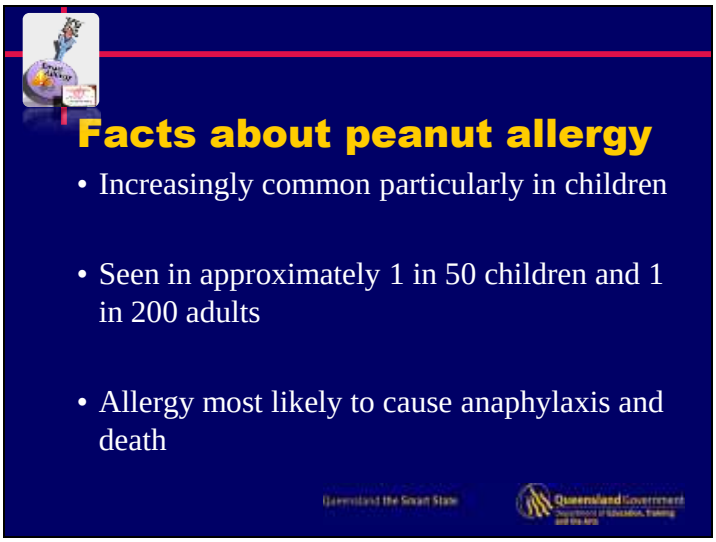


آنافیلاکسی از انواع شدید واکنش های آلرژیک است که خیلی سریع اتفاق می افتد و حتی می تواند کشنده باشد. این واکنش تمام سیستم های بدن را درگیر می کند و در بعضی مواقع می تواند چهره ی بیمار را با ادم و التهاب ایجاد شده در صورت تغییر دهد.

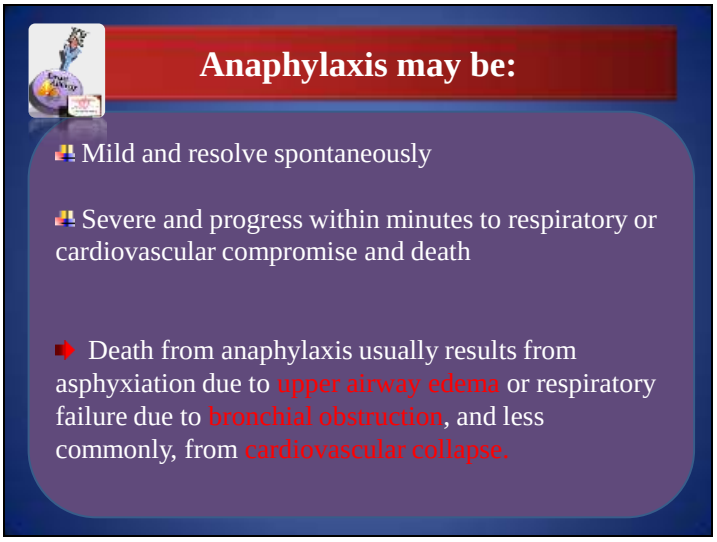


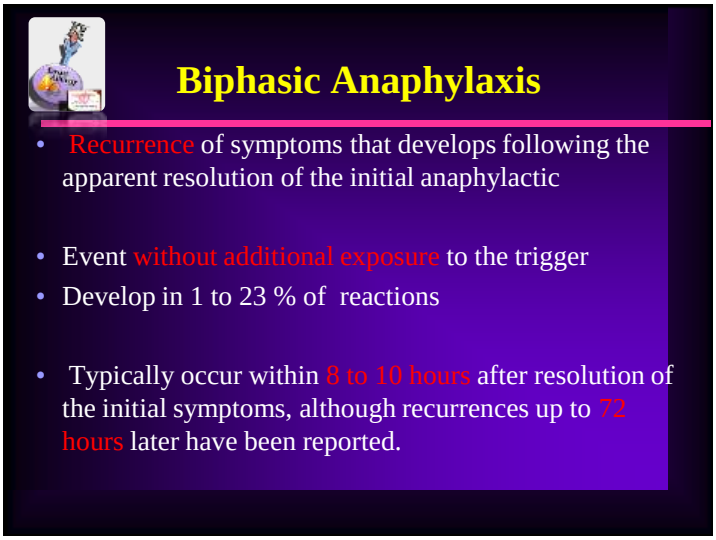






آمارها در استرالیا نشان می دهند که در مورد بادام زمینی از هر ۵۰کودک و از هر ۲۰۰ بزرگ سال یک نفر دچار این واکنش می شوند.

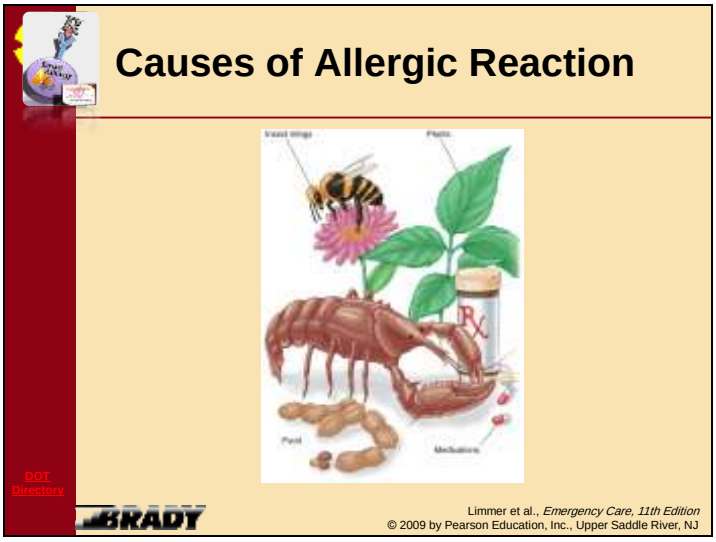


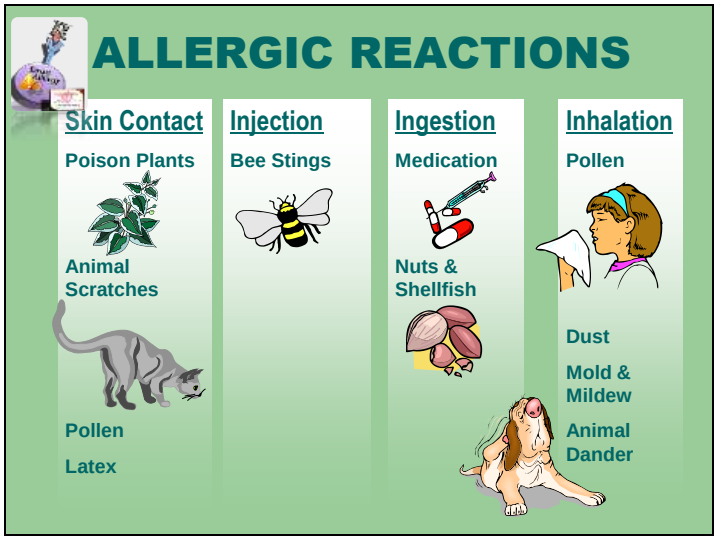


واکنش های آنافیلاکسی می توانند به دو شکل ظاهر شوند:

۱. خفیف: خیلی سریع به وسیله ی سیستم های جبرانی بدن از بین برود.

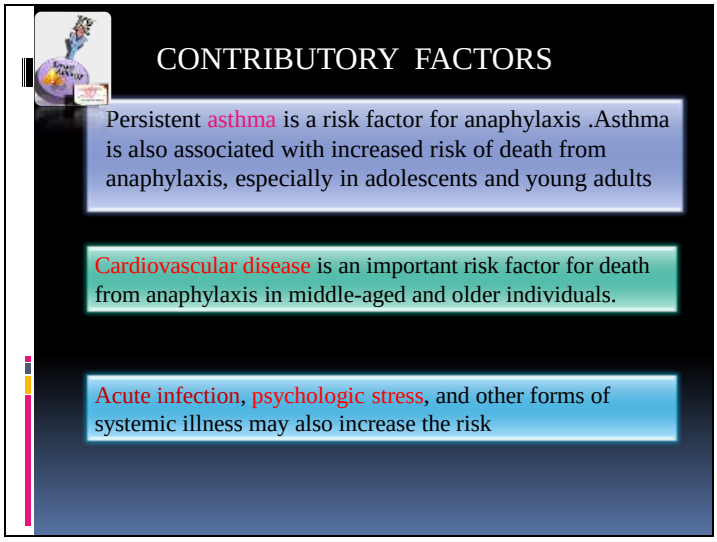
۲. شدید و کشنده: با دو نوع درگیری سیستم تنفسی و حمله به سیستم قلبی اتفاق می افتد. ادم قلبی، انسداد مجاری تنفسی و حتی کلاپس و ایست قلبی رخ می دهد که البته بیشتر حملات کشنده مربوط به این سیستم ها هستند ولی ممکن است چهره ی دو فاز داشته باشد؛ به ویژه در مواردی که بسیار خفیف جلوه می کنند ولی بعد از ۸-۱۰ ساعت و گاهی بعد از ۳ روز بدون تماس مجدد با آلرژن، حساسیت شدید بارز می شود.





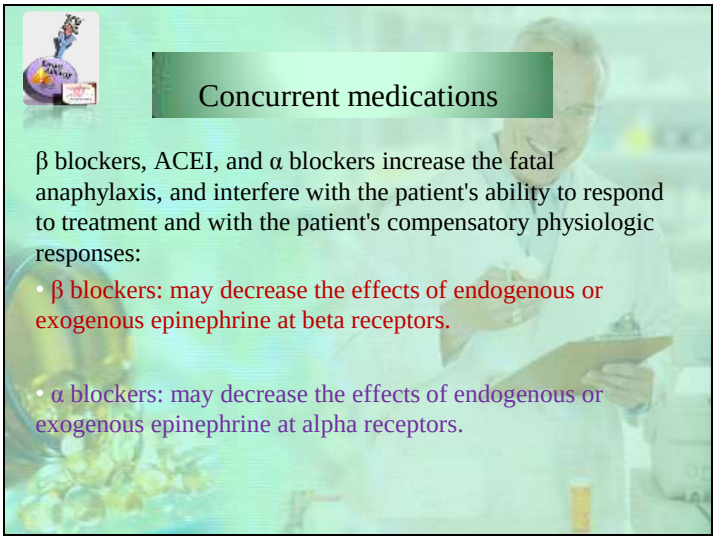
عوامل ایجاد کننده ی آنافیلاکسی:

۱) تماس پوستی.
۲) Injection و وارد شدن ماده به بدن.
۳) خوراکی.
٤) استنشاقی.

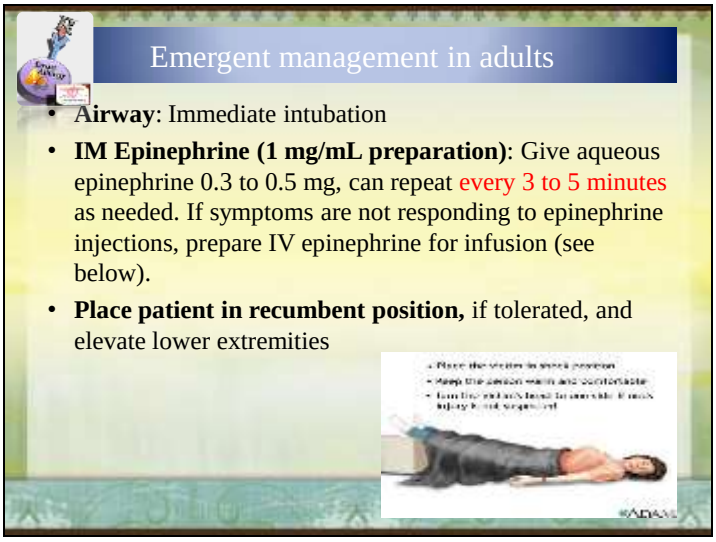


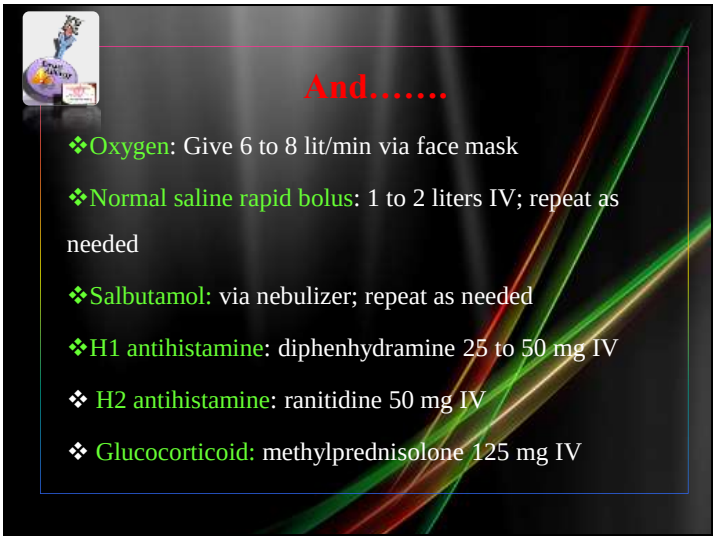
اگر بیمار شرایط همراهی داشته باشد ممکن است واکنش شدیدتری بروز دهد و لازم است حمایت بیشتری از او شود.

۱. بیمار مبتلا به آسم: این افراد تظاهرات شدیدتری نشان می دهند و معمولاً خود به خود بهبود پیدا نمی کنند.
۲. بیماران قلبی- عروقی.
۳. بیمارانی که در فاز حاد عفونت قرار دارند.
٤. بیماران سایکولوژیک شدید.



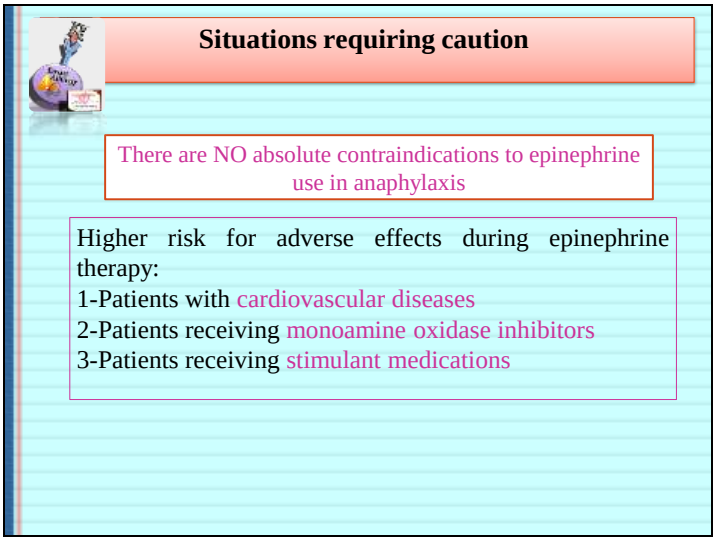
در مورد مصرف هم زمان داروها نیز باید این نکته را در نظر گرفت که بعضی از داروها ، مانند بتابلاکرها، ACEI ها و آلفا بلاکرها با مکانیسم های جبرانی آندوژن و اگزوژن که در کنترل واکنش نقش دارند مبارزه می کنند. در واقع این داروها نقش اپی نفرین را بلاک می کنند. بنابراین لازم است در این شرایط داروها موقتاً قطع شوند.



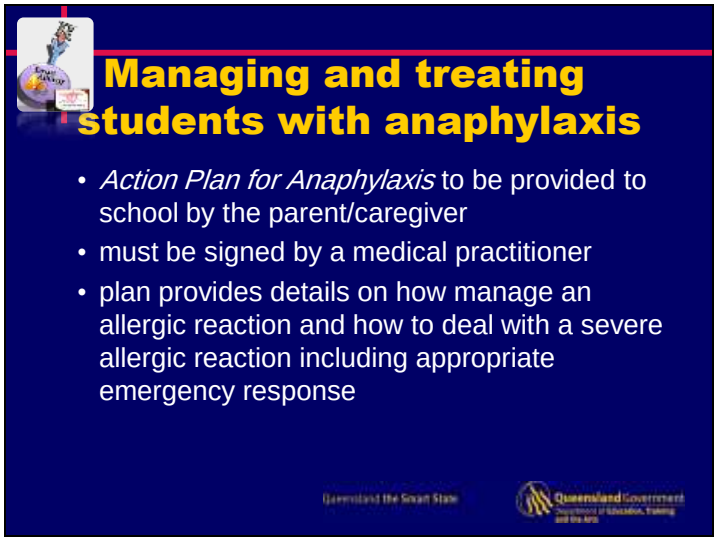


راه کارهای مدیریت واکنش های آلرژیک:

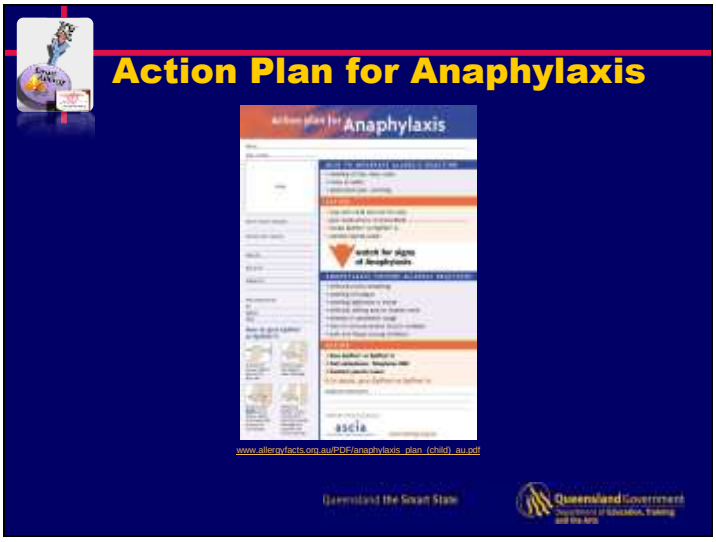
۱. اگر واکنش شدید باشد از تهویه ی مکانیکی استفاده می شود.
۲. مهم ترین اقدام، استفاده از اشکال مختلف اپی نفرین است که در مرحله ی اول به صورت IM و در حدود ۰/۵ تا ۰/۳ میلی گرم استفاده می شود و اگر جواب نداد می توان این دوز را تکرار نمود.
۳. قرار دادن بیمار در وضعیتی که علامت های دیگر او مثل افت فشار خون کنترل شود.
٤. استفاده از ماسک اکسیژن.
٥. تزریق نرمال سالین به علت افت فشار، که البته قابل تکرار است.
٦. استفاده از اشکال استنشاقی سالبوتامول برای کنترل مشکلات تنفسی.
۷. استفاده از آنتی هیستامین های H_1 و H_2 و در نهایت گلوکوکورتیکوئیدها.



برای همه ی بیماران می توان از اپی نفرین استفاده کرد و هیچ منع مصرف مطلقی وجود ندارد. ولی گروهی از بیماران هستند که باید با حمایت های خاص و در مراکز درمانی از این دارو استفاده کنند، مثل افراد مبتلا به مشکلات قلبی- عروقی، پرفشار خونی، آریتمی، استفاده ی هم زمان از MAOI ها و استفاده از داروهای محرک. در بیمارانی که این شرایط را دارند باید تحت نظارت از اپی نفرین استفاده کرد ولی این دارو منع مصرف مطلق نیست.



بیمار ما سابقه ی ابتلا به چنین مشکلی را داشته و در خارج از کشور برای بیمار برگه هایی به نام action plan وجود دارد که سابقه ی حساسیت او مثل ماده ی آلرژن، حالت هایی که برای بیمار ایجاد شده و نحوه ی درمان آلرژی را در آن نوشته اند و این برگه ها باید با بیمار باشند تا هنگام بروز حوادث بدانند باید با بیمار چه کنند.

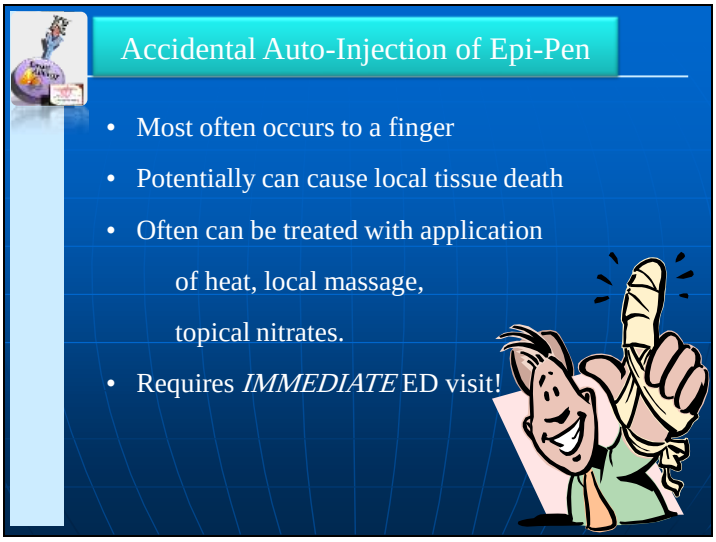


در کنترل بیمار در شرایط out peitint استفاده از اپی نفرین به صورت Auto-Injector بسیار اهمیت دارد و حتی افرادی که آموزش های خاص پزشکی نیز ندیده اند می توانند از آن استفاده نمایند. این دارو دو شکل و دو دوز دارد که برای اطفال و بزرگ سالان متفاوت است.

نحوه ی استفاده از Auto-Injector:

سرپوش انتهایی را بر می داریم، از روی لباس یا بعد از در آوردن لباس دارو را تزریق می نماییم.

اپی نفرین واکنش های تمام واکنش های بیمار از جمله پوستی، تنفسی و آنافیلاکسی را کنترل می کند.



ممکن است فردی که می خواهد از Auto-Injector برای بیمار استفاده کند اشتباهاً دارو را به خود تزریق نماید، در این صورت به دلیل انقباض رگ ها نکروز بافتی خواهیم داشت که با استفاده از نیترات های موضعی، ماساژ یا گرما باید مشکل را کنترل کرد. در صورت وقوع چنین حادثه ای باید فرد را سریع به مرکز درمانی منتقل نمود.

حساسیت پوستی و روش های حساسیت زدایی
دکترداستان

رفع آلرژی در چه کسانی کاربرد دارد؟

۱. بیمارانی که به پنی سیلین حساسیت داشته اند ولی ممکن است که بعد از گذشت چند سال دیگر مشکلی نداشته باشند. بنابراین ابتدا تست هایی را انجام می دهیم تا در صورت برطرف شدن حساسیت، بتوانیم از این دسته ی دارویی مناسب استفاده نماییم.
۲. برای درمان افرادی که داروی جایگزین دیگری برای درمان آن ها نداریم، مثل سفلیس که درمان دارویی دیگری ندارد.

انواع تست های پوستی:

۱) اسکراچ تست یا پانکچر تست. برای این تست ناحیه ی ساعد را با الکل تمیز می کنند، با لنست یا سوزن یک خراش ایجاد می کنند و مقداری از ماده ی آلرژن را روی آن قرار می دهند.

۲) اینترادرمال تست. ماده ی آلرژیک به صورت زیر پوستی تزریق می شود.

۳) پچ تست. مواد آلرژن را روی پچ هایی لود می کنند و روی پوست می چسبانند. از این تست برای واکنش های تاخیری استفاده می شود و ٤٨ ساعت روی پوست می ماند.

فردی که می خواهد تستی را انجام دهد باید با پزشک مشورت کند و در مورد داروهای مصرفی خود مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای، آنتی هیستامین ها و داروهای آدرنرژیک اطلاعات کافی بدهد. تمامی این داروها باید ٤٨ ساعت قبل از تست قطع شوند.

تست پن:

این تست، تست تشخیصی پنی سیلین است. متابولیتی که در بدن بیمار ایجاد شده و تولید حساسیت می کند بنزیل پنی سیلوئین پلی لایزین می باشد. علیه این ماده IgE و آنتی بادی هایی ساخته می شود و واکنش های آنافیلاکتیک را ایجاد می کند.

برای انجام این تست، ابتدا ٤ تا پره تست انجام می شود و در صورت منفی بودن جواب، سراغ تست اینترادرمال می روند. بنزیل پنی سیلوئین پلی لایزین دترمینان ماژور ماست. پک های تجاری وجود دارند که پره پن نامیده می شوند و متابولیت اصلی را دارند. پنی سیلین G دترمینان مینور است و که در بدن متابولیت های mild تر و واکنش های خفیف تری را ایجاد می نمایند،

هیستامین و نرمال سالین به عنوان diluent، کنترل مثبت و منفی تلقی می شوند، اگر سفتی ایجاد شده با آلرژن از هیستامین بیشتر بود مثبت است و اگر منفی بود سراغ تست اینترادرمال می رویم.

در همه جای ایران پک پره پن نداریم و از خود پنی سیلین G پتاسیم استفاده می کنیم. اگر از ویال یک میلیون استفاده نماییم، برای رقیق کردن با استفاده از سرنگ ۲ سی سی، یک سی سی از آب مقطر برداشته و در ویال آنتی بیوتیک می ریزیم، حال یک دهم سی سی از این محلول را با ده سی سی آب مقطر دیگر رقیق می نماییم. پنی سیلین را آن قدر رقیق می نماییم تا به ۱۰۰ واحد در در میلی لیتر برسیم (با ۵ بار ۱ سی سی به ۱۰ سی سی) برای افرادی که حساسیت شدید دارند از محلول رقیق استفاده می کنیم و اگر حساسیت، کم بود از ۱۰۰۰ واحد در میلی لیتر.

برای انجام تست، با لنست یا سوزن شماره ی ۲۰ خراشی به طول ۳-۵ میلی متر در اپی درم ایجاد می کنیم، پوست باید تمیز باشد. یک قطره از محلول را روی خراش می گذاریم. ٤ قسمت در نظر می گیریم، یعنی هیستامین و نرمال سالین را نیز به حساب می آوریم و هم زمان چک می کنیم. اگر بعد از ۱۵دقیقه برجستگی ۵ تا ۱۵ میلی متر ایجاد شد تست مثبت است و فرد به پنی سیلین حساسیت دارد. اگر منفی بود سراغ تست اینترادرمال می رویم. ۰/۰۲ تا ۰/۰۵میلی لیتر از محلول را به صورت اینترادرمال تزریق می کنیم، بعد از ۲۰ دقیقه با کنترل مثبت که همان هیستامین است مقایسه می کنیم و اگر قطر سفتی۲۰ میلی متر بود تست فرد مثبت است.

روش های حساسیت زدایی

برای داروهای مختلف روش های حساسیت زدایی متفاوتی وجود دارد، واکنش های آلرژیک وابسته به IgE هستند و با مصرف پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و داروهای شیمی درمانی که platinium based هستند مثل سیس پلاتین و کربوپلاتین ایجاد می شوند. از واکنش های آلرژیک غیر وابسته به IgE می توان واکنش به تاکسان ها و ونکومایسین را نام برد. حساسیت زدایی پنی سیلین ها از همه ی موارد پرکاربردتر می باشد.

نحوه ی آماده سازی بیمار

اگر بیمار بتابلاکرهایی مثل پروپرانولول استفاده می کند باید ٢٤ ساعت قبل از حساسیت زدایی، قطع شود. برای فرد مبتلا به آسم، COPD یا هرگونه بیماری تنفسی باید premedication انجام گردد و برای مثال یک course کورتون گذاشته شود. برای بیمار مبتلا به اضطراب نیز باید دارودرمانی انجام شود.

در مورد چه بیمارانی نمی توان حساسیت زدایی انجام داد؟

سابقه ی استیونس جانسون، توکسیک اپی درمال نکرولایسیز، اریتم مولتی فرم، هپاتیت، نفریت، واکنش های IgE یا non IgE mediated.

انواع راه های حساسیت زدایی: ۱) خوراکی ۲) وریدی ۳) زیر جلدی.

ضرورتی ندارد که چون می خواهیم از راه تزریقی دارو را به بیمار بدهیم حساسیت زدایی نیز تزریقی باشد. راه خوراکی safe و کم هزینه است اما همیشه عملی نمی باشد و گاهی ناچار به استفاده از روش های دیگر هستیم.

ممکن است بعد از حساسیت زدایی، مشکلات خفیف موضعی یا سیستمیک ایجاد شود که قابل اعتنا نیست. اما معمولاً premedication به صورت خوراکی یا وریدی برای بیمار انجام می شود، به این صورت که از آنتی هیستامین های H_1 blocker استفاده می گردد. گاهی اوقات H_2 blocker هایی مثل رانیتیدین یا فاموتیدین نیز به

کار می روند، این داروها ۲۰ دقیقه قبل از حساسیت زدایی به بیمار داده می شوند. دیفن هیدرامین و هیدروکسی زین نیز به همین نحو به کار می روند. اگر بیمار سابقه ی فلاشینگ دارد می توانیم از آسپرین استفاده کنیم. در سابقه ی آسم یا COPD شب قبل و ۱ ساعت قبل از تست ۱۰ میلی گرم مونته لوکاست برای بیمار می گذاریم.

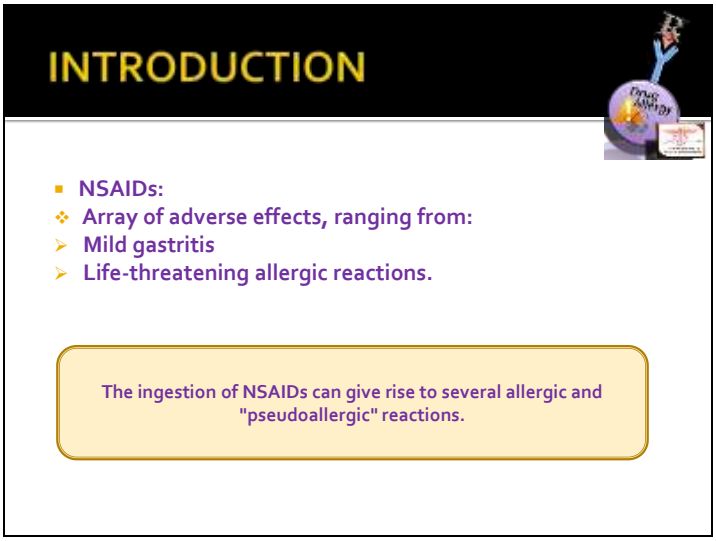
Overview

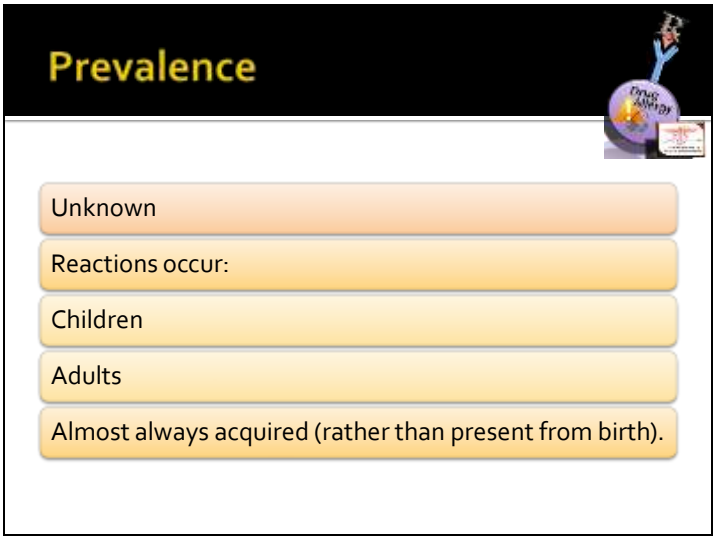
۳ محلول با غلظت های ۰/۱، ۰/۰۱ و ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر می توانیم بسازیم. محلول ۰/۰۱ را با سرعت ٦ میلی لیتر در ساعت و هر ۱۵ دقیقه برای بیمار می گذاریم. بیمار ۳۰ دقیقه مانیتور می شود و اگر مشکلی دیده نشد سراغ مرحله ی بعد می رویم، در مرحله ی جدید غلظت همان ۰/۰۱ است و در این زمان تنها سرعت تزریق را زیاد می کنیم، مثلاً تا ۱۲، و به همین ترتیب پیش می رویم. در مورد پنی سیلین ۳ مرحله ی ۰/۰۱ داریم، ابتدا با ۰/۰۱ و سرعت ٦ میلی لیتر شروع می کنیم و در سه مرحله سرعت ها را دو برابر می نماییم. سپس سراغ ۰/۱ می رویم، با سرعت ۱۰ میلی لیتر در ساعت شروع می کنیم، یک ربع انفوزیون و ۳۰ دقیقه مانیتور می کنیم و ٦ بار ادامه می دهیم. در صورت عدم واکنش، مورد غلظت ۱۰ نیز همین روش را انجام می دهیم.

ممکن است در حین حساسیت زدایی بیمار واکنش هایی مانند افت فشار، ادم حلق و مشکلات تنفسی بروز دهد. در این شرایط تزریق باید سریع قطع شود، اگر واکنش خفیف باشد از دیفن هیدرامین به صورت IV استفاده می کنیم و بیمار را در حالت خوابیده قرار می دهیم و پاهای او را بالا می بریم تا افت فشار از بین برود.

اگر واکنش شدید بود و هوشیاری بیمار از بین رفت، تزریق را قطع کرده و از اپی نفرین با دوز ۰/۳ میلی گرم به صورت عضلانی استفاده می کنیم. داروهای دیگری مثل متیل پردنیزولون و دیفن هیدرامین نیز به صورت وریدی به کار می رود. همچنین اکسیژن در صورت نیاز، سالبوتامول استنشاقی و مایعات وریدی مثل نرمال سالین کاربرد دارند.

بعد از برطرف شدن کامل مشکل، دوباره حساسیت زدایی را ادامه می دهیم ولی سرعت را در حد سرعت آخرین مرحله و مرحله ی قبلی قرار می دهیم و سرعت را دو برابر نمی کنیم و با سرعت کمتری پیش می رویم. به عنوان مثال در حال انفوزیون غلظت ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر با سرعت ٦ میلی گرم در میلی لیتر بیمار دچار علایم می شود، بعد از بهبود، از همین مرحله و غلظت شروع می کنیم اما سرعت را بین این مرحله و مرحله ی قبل (۳ میلی گرم در میلی لیتر) تنظیم می نماییم، یعنی حدود ٤ میلی گرم در میلی لیتر. در این حالت سرعت را دو برابر نمی کنیم و کندتر پیش می رویم تا بیمار دچار مشکل نشود.





NSAID ها جزء پرمصرف ترین داروها هستند و در راستای اثرات درمانی، این داروها عوارض جانبی وسیعی مانند واکنش های آلرژیک و سودوآلرژیک در اطفال و بزرگسالان ایجاد می کنند که به نظر می رسد اکتسابی باشند و از بدو تولد وجود ندارند.

در جدول زیر میزان تمایل داروهای مختلف به آنزیم COX مشخص شده است.

Classification of NSAIDs According to Their Selectivity for Cyclooxygenase Isoenzymes

Selectivity	Drugs
Weak COX inhibitors	Acetaminophen, salsalate, salicylamide, sodium salicylate, choline-magnesium trisalicylate
COX-1/COX-2 inhibitors	Piroxicam, indomethacin, sulindac, toletin, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, meclofenamate, mefenamic acid, diflunisal, ketoprofen, diclofenac, ketorolac, eyodolac, nabumetone, oxaprozin, flurbiprofen
COX-2 preferential inhibitors	Nimesulide, meloxicam
COX-2 selective inhibitors	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib

CLASSIFICATION OF REACTIONS

Pseudoallergic reactions:

- Related to the inhibition of COX-1
- Triggered by aspirin and all ("cross-reacting") COX-1 inhibiting NSAIDs
- Seen in patients with certain pre-existing conditions :
  - Asthma
  - Nasal polyps
  - Chronic rhinosinusitis
  - Chronic urticaria

واکنش های سودوآلرژیک: ایجاد تغییر در راه های بیوشیمیایی مهار آنزیم COX می باشد و به IgE ارتباطی ندارند و ایمونولوژیک نیستند. این واکنش ها بیشتر در افراد با سابقه ی آسم، پولیپ بینی، رینوسینوزیت و کهیر مزمن دیده می شوند.

CLASSIFICATION OF REACTIONS-CONT

Allergic reactions:

- **Characterized by:**
  - Urticaria
  - Angioedema
  - Anaphylaxis
- Presumed to be IgE-mediated
- Limited data about mechanism(s)

واکنش های آلرژیک: به واسطه ی IgE بروز پیدا می کنند، به شکل کهیر، آنژیوادم و آنافیلاکسی خود را نشان می دهند. در مورد مکانیسم آن ها اطلاعات زیادی در دست نیست.

Pseudoallergic reactions

Type 1: NSAID-induced asthma and rhinosinusitis

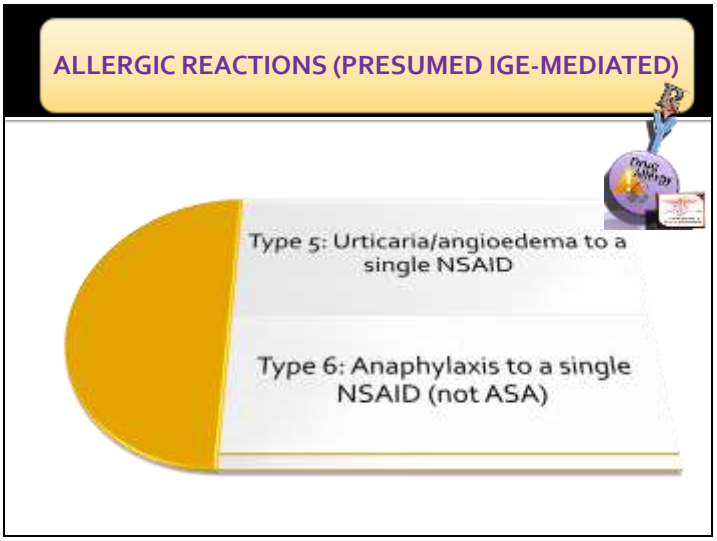
Type 2: NSAID-induced urticaria/angioedema in patients with chronic urticaria

Type 3: NSAID-induced urticaria/angioedema in otherwise asymptomatic individuals

Type 4: Blended reactions in otherwise asymptomatic individuals

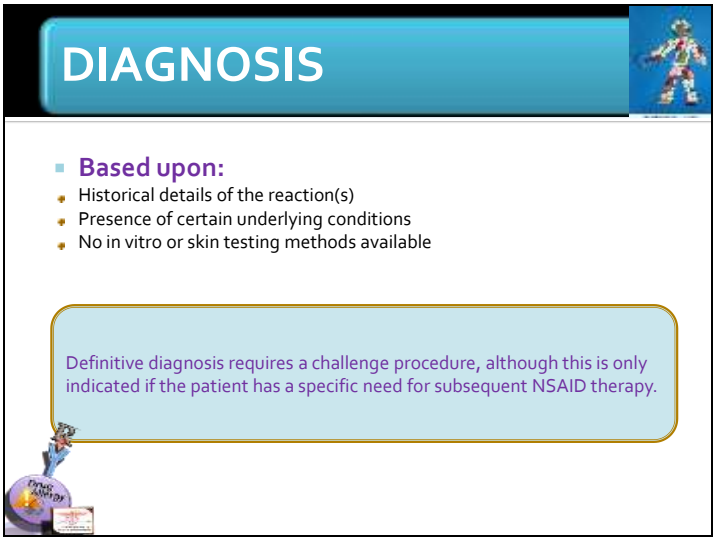
دسته بندی واکنش های سودو آلرژیک:

۱. بروز آسم یا رینوسینوزیت در افرادی که سابقه ی این بیماری ها را داشته اند و ناشی از NSAID هاست.
۲. کهیر و آنژیوادم ناشی از NSAID ها در بیمارانی که سابقه ی این بیماری ها را دارند.
۳. کهیر و آنژیوادم در بیمارانی که سابقه ی این بیماری ها را ندارند.
٤. ترکیب عوارض پوستی و تنفسی، در واقع هم واکنش های آنژیوادم و هم برونکواسپاسم.

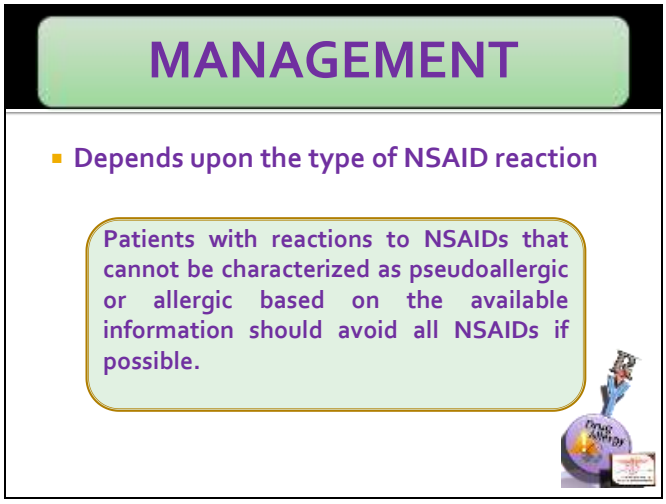


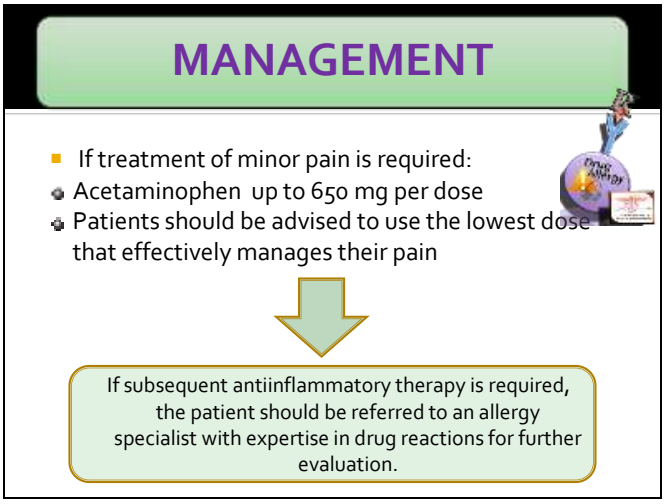
واکنش های آلرژیک:

۵. آنژیوادم و کهیر نسبت به یک نوع NSAID
٦. واکنش های آنافیلاکتوئید یا همان آنافیلاکسی.



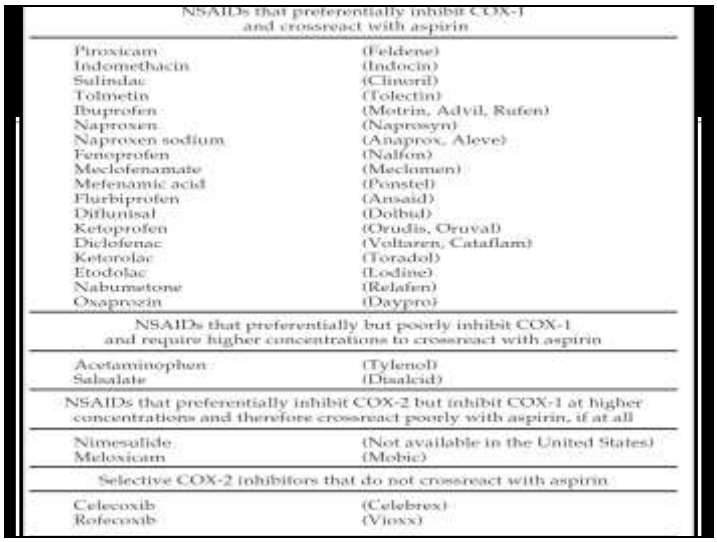
برای تشخیص، باید از بیمار تاریخچه و سابقه ی کامل گرفته شود که آیا قبلاً به این داروها واکنش داشته یا خیر، بیماری زمینه ای مثل آسم در او وجود دارد یا خیر و آیا سابقه ی آنژیوادم دارد یا نه. به طور کلی برای این بیماران تست پوستی وجود ندارد. تشخیص قطعی در افرادی صورت می گیرد که ادامه ی مصرف NSAID در آن ها ضروری باشد.





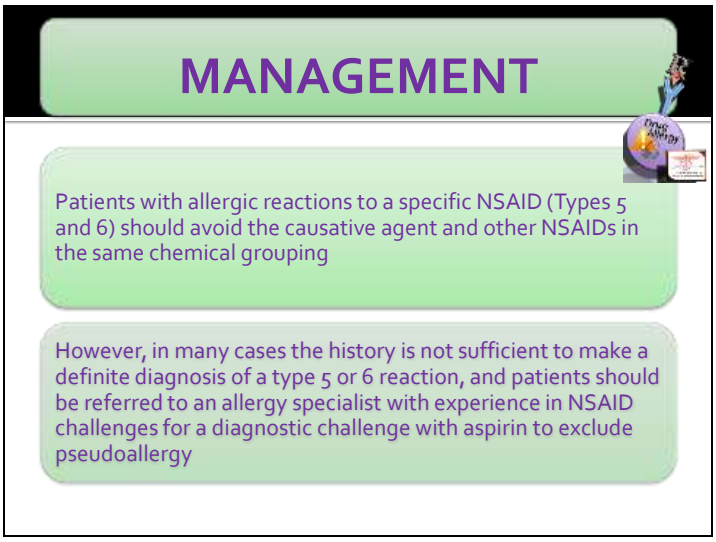
نحوه ی مدیریت بیمار:

اجتناب از مصرف NSAID، در صورت وجود درد خفیف از استامینوفن با دوز ۶۵۰ میلی گرم در دوز استفاده شود. اگر ناگزیر از مصرف NSAID هاست از NSAID هایی استفاده شود که حداقل عوارض را داشته باشند و از دوز کم این داروها استفاده شود. ترجیحاً NSAID هایی مصرف شوند که COX 2 را مهار می کنند، مثل سلکوکسیب. در صورتی که هنوز آلرژی وجود داشت بیمار را به یک متخصص آلرژی ارجاع دهیم.

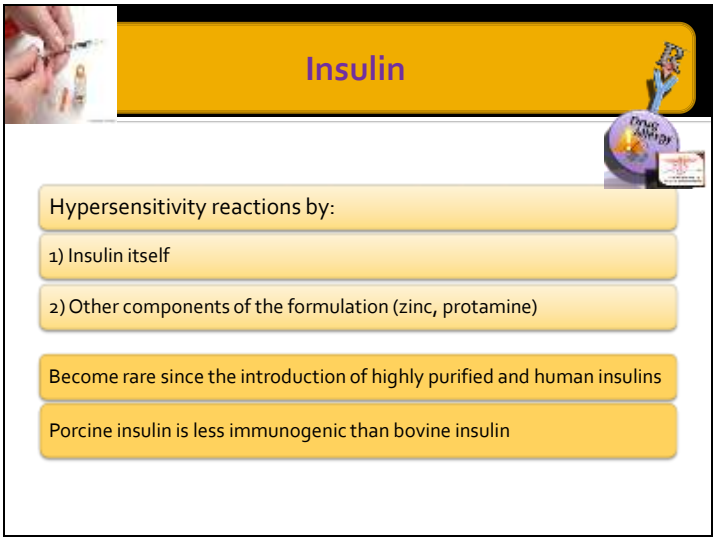


NSAIDs that preferentially inhibit COX-1 and crossreact with aspirin	
Piroxicam	(Feldene)
Indomethacin	(Indocin)
Sulindac	(Clinoril)
Tolmetin	(Tolectin)
Ibuprofen	(Motrin, Advil, Rufen)
Naproxen	(Naprosyn)
Naproxen sodium	(Anaprox, Aleve)
Fenoprofen	(Nalfon)
Meclofenamate	(Meclomen)
Mefenamic acid	(Ponstel)
Flurbiprofen	(Ansaid)
Diflunisal	(Dolbid)
Ketoprofen	(Orudis, Oruvail)
Diclofenac	(Voltaren, Cataflam)
Ketorolac	(Toradol)
Etodolac	(Lodine)
Nabumetone	(Relafen)
Oxaprozin	(Daypro)
NSAIDs that preferentially but poorly inhibit COX-1 and require higher concentrations to crossreact with aspirin	
Acetaminophen	(Tylenol)
Salsalate	(Disalcid)
NSAIDs that preferentially inhibit COX-2 but inhibit COX-1 at higher concentrations and therefore crossreact poorly with aspirin, if at all	
Nimesulide	(Not available in the United States)
Meloxicam	(Mobic)
Selective COX-2 inhibitors that do not crossreact with aspirin	
Celecoxib	(Celebrex)
Rofecoxib	(Vioxx)

بین آسپرین و سایر NSAIDها واکنش های متقاطع وجود دارد.

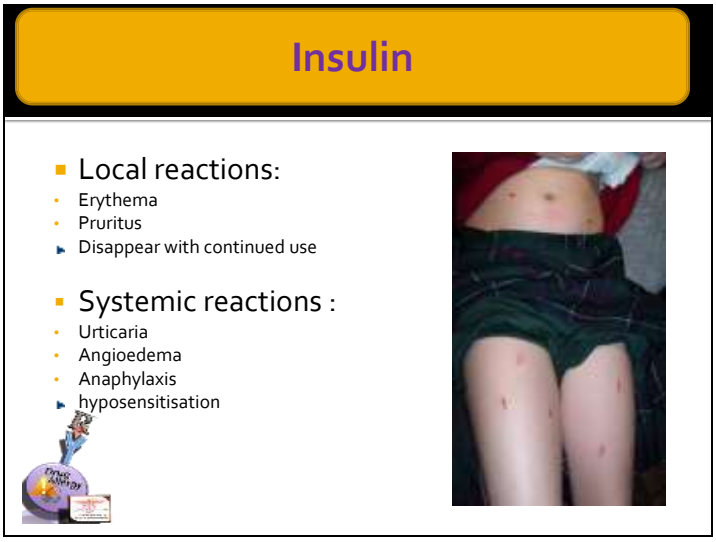


در مورد واکنش های آلرژیک نسبت به NSAID ها گفته می شود که به علت دشواری تشخیص تیپ ۵ و ٦ از هم، از مصرف کلیه ی NSAID ها اجتناب و به متخصص ارجاع داده شود.



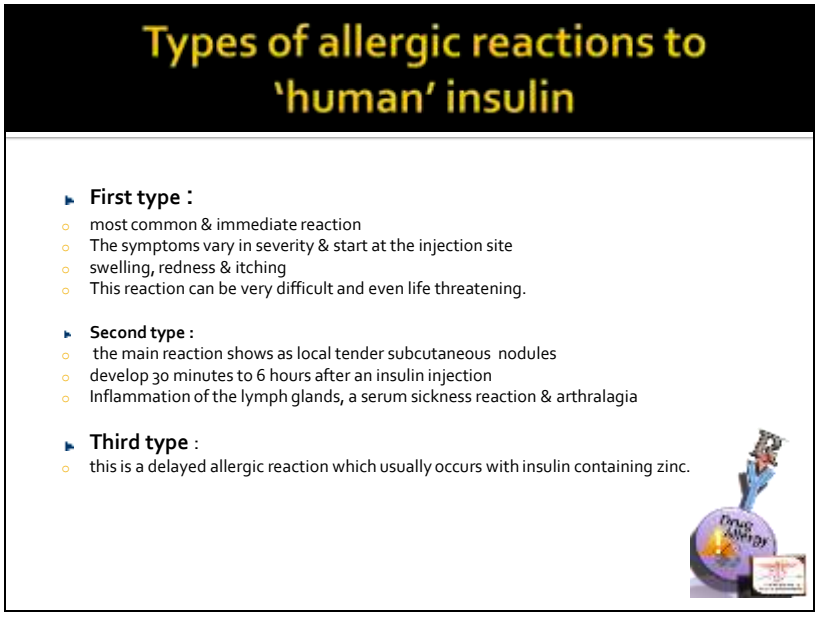
واکنش آلرژیک به انسولین

این واکنش ها یا ناشی از خود انسولین و یا از سایر مواد استفاده شده در فرمولاسیون انسولین مثل روی و پروتامین است. امروزه به علت استفاده از انسولین انسانی به جای حیوانی، این واکنش ها کمتر شده و به طور کلی بین انسولین های حیوانی، نوع خوکی نسبت به گاوی حساسیت کمتری ایجاد می کنند.



واکنش نسبت به انسولین می تواند موضعی باشد، مثل سرخی و خارش. این موارد با ادامه ی مصرف دارو از بین می روند. در مورد واکنش های سیستمیک نسبت به انسولین مثل آنژیوادم، کهیر و آنافیلاکسی، از حساسیت زدایی استفاده می کنیم.

واکنش های آلرژیک مثل آنافیلاکسی نسبت به پروتامین موجود در انسولین NPH شیوع بیشتری دارند.



دسته بندی واکنش ها نسبت به انسولین انسانی:

۱. سرخی، تورم و خارش که شایع ترین نوع واکنش ها هستند و سریع نیز از بین می روند.
۲. نیم تا شش ساعت بعد از تزریق انسولین ایجاد می شوند. در محل تزریق، تورم غدد لنفاوی، serum sickness، آرترالژی، تورم و التهاب مفاصل.
۳. تاخیری هستند و با انسولین های ترکیب شده با زینک دیده می شوند.

Managment

Trying a different type of insulin.

Mild allergic reactions can be treated with antihystamines.

The treatment for allergic reactions to insulin which are moderate or severe is desensitisation. This involves repeating large numbers of injections of tiny amounts of insulin. This is known to be effective in 94% of people who are allergic to pork insulin but there are no such figures for people using synthetic insulins.

نحوه ی برخورد با عوارض:

باید از از انسولین دیگری استفاده کنند، اگر عوارض خفیف بود از آنتی هیستامین استفاده شود، در نهایت اگر استفاده از انسولین واجب باشد حساسیت زدایی انجام شود.

Lipodystrophy (Cont.)

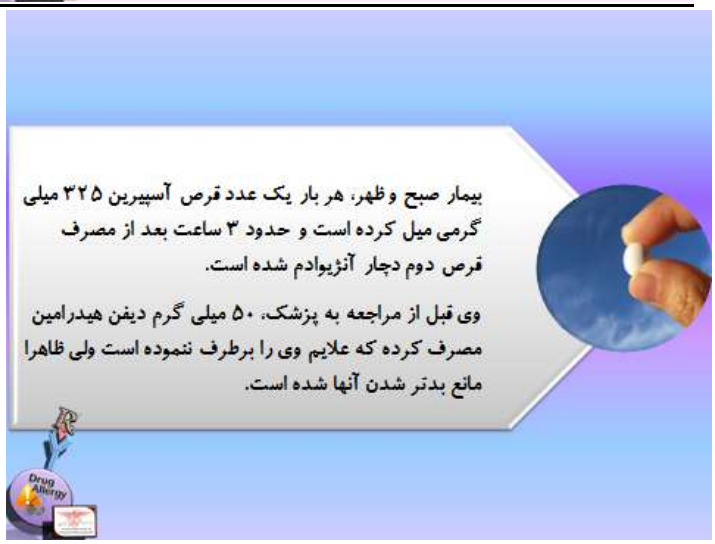
- It may be reversed by the injection of a purer animal insulin or human insulin into and around the atrophied site.
- Lipohypertrophy is usually associated with repeated injections at the same site and may usually be overcome by rotating the site of injection

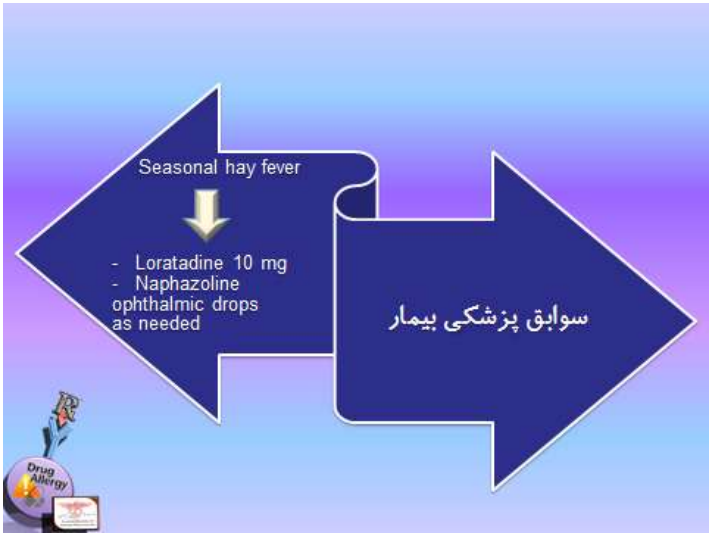
Lipodystrophy

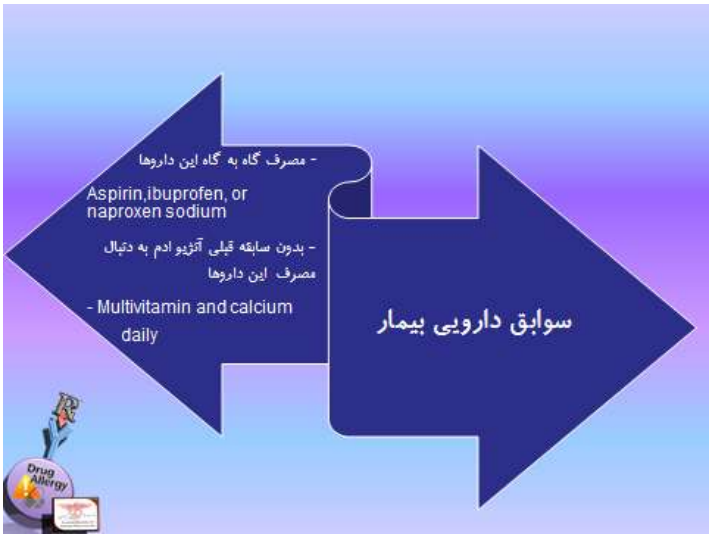
- Develop at the site of insulin injections.
- Occur less frequently with purified insulins than with conventional insulins
- Lipoatrophy at insulin injection sites is considered to be an immune complex-mediated inflammatory lesion.

معرفی بیمار

دکتر مریم تقی زاده، رزیدنت داروسازی بالینی






سوابق دارویی بیمار
- مصرف گاه به گاه این داروها
Aspirin,ibuprofen, or naproxen sodium
- بدون سابقه قبلی آنژیو ادم به دنبال مصرف این داروها
- Multivitamin and calcium daily

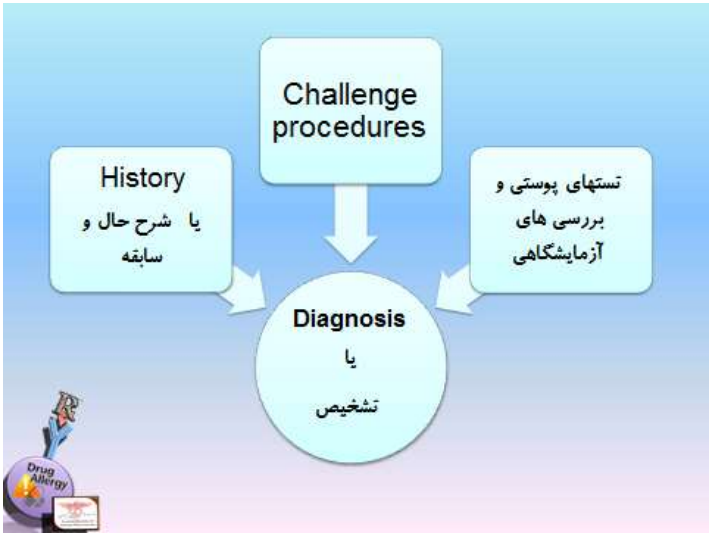
سابقه حساسیت
- راش و کهیر به دنبال پنی سیلین (۲۰ سال پیش)
- راش و کهیر پس از باغبانی (۹ سال پیش)
- عطسه و اشک ریزش در صورت قرار گرفتن در معرض دود سیگار و گربه

سابقه حساسیت
بیمار در حدود ۱ ماه قبل به دنبال مصرف ۳۲۵ میلی گرم آسپیرین دچار آنژیوادم خفیف لبها شده که ظرف مدت ۳ ساعت بدون درمان برطرف شده است.

بیمار خانم ٤٤ ساله می باشد که با شکایت آنژیوادم لب، دهان و نواحی فک به پزشک عمومی مراجعه می نماید. وی توانایی بلع داشته و دچار مشکل تنفسی نشده است.

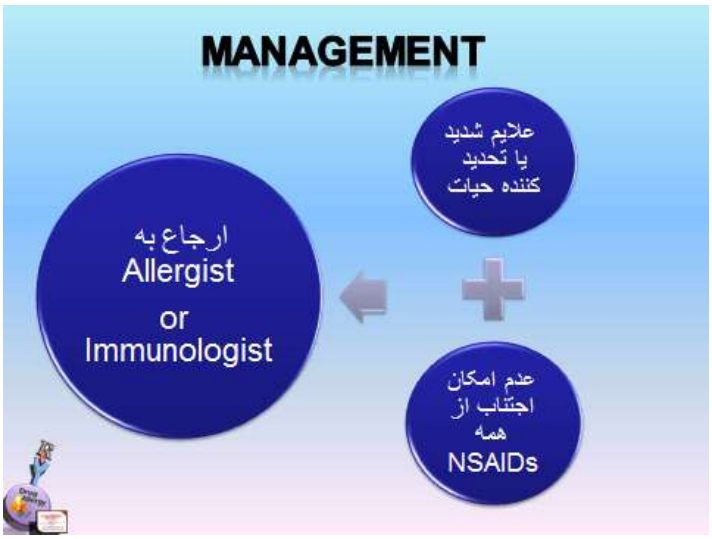
بیمار صبح و ظهر، هر بار یک عدد قرص آسپیرین ۳۲۵ میلی گرمی میل کرده و حدود ۳ ساعت بعد از مصرف قرص دوم دچار آنژیوادم شده است. وی قبل از مراجعه به پزشک، ۵۰ میلی گرم دیفن هیدرامین مصرف کرده که علایم وی را برطرف ننموده ولی ظاهراً مانع بدتر شدن آن ها شده است.

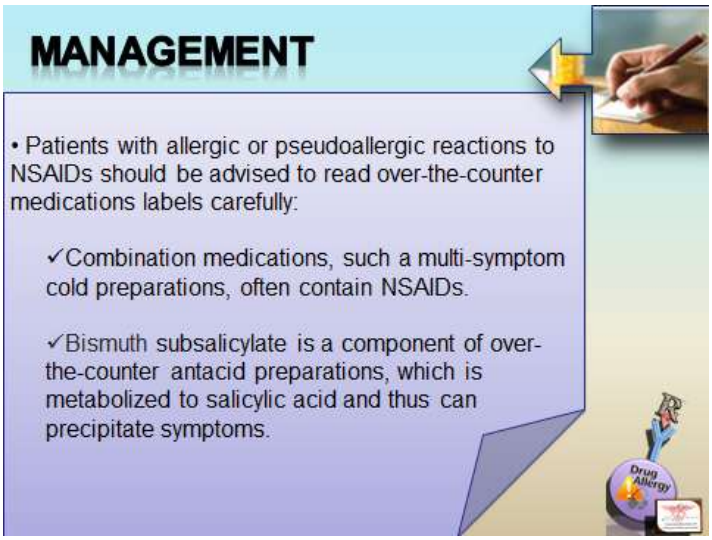
در سابقه ی بیمار حساسیت فصلی وجود دارد و بیمار در این شرایط لوراتادین مصرف می کرده و در صورت نیاز قطره ی چشمی نفازولین نیز استفاده می کرده است. گاهی اوقات بیمار از آسپرین، بروفن و ناپروکسن استفاده کرده است اما تا به حال دچار آنژیوادم نشده است. به صورت روتین نیز از مولتی ویتامین و مکمل های حاوی کلسیم استفاده نموده است. ۲۰ سال پیش به دنبال پنی سیلین به راش و کهیر دچار شده است و پس از باغبانی نیز همین علایم را بروز داده است. در صورت قرار گرفتن در معرض دود سیگار و گربه عطسه و اشک ریزش را نشان داده است؛ همه ی این موارد خبر از وجود سابقه ی حساسیت و آتوپی می دهند. بیمار در حدود ۱ ماه قبل به دنبال مصرف ۳۲۵ میلی گرم آسپیرین دچار آنژیوادم خفیف لب ها شده که ظرف مدت ۳ ساعت بدون درمان برطرف شده است .

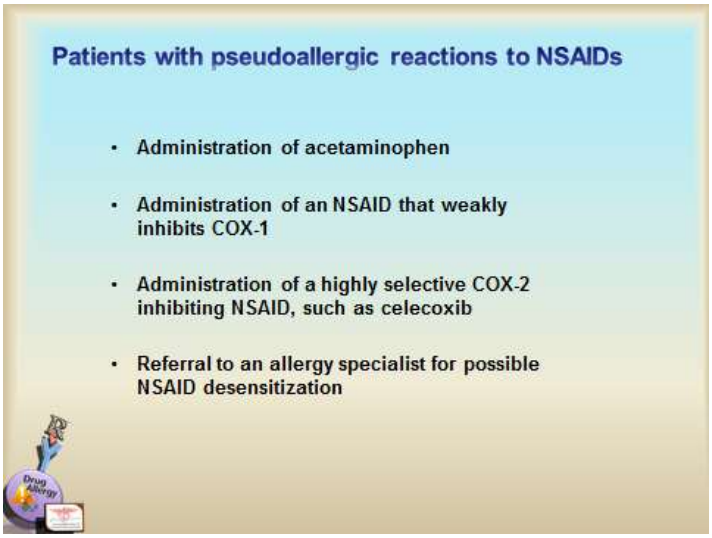


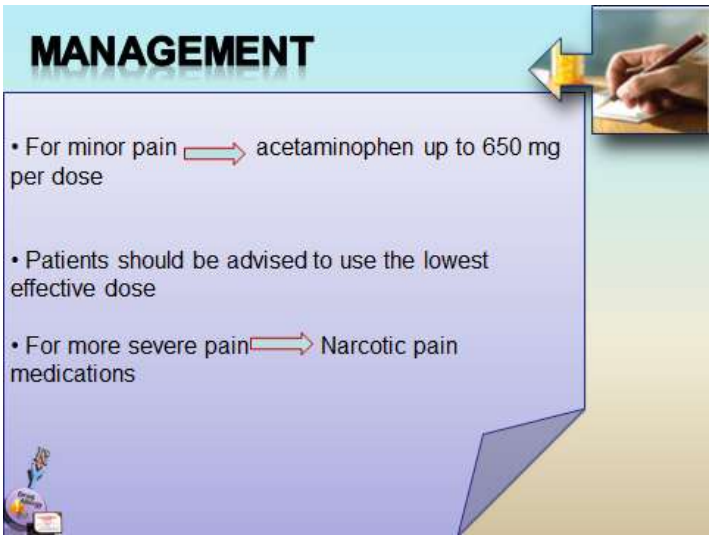
در برخورد با چنین مواردی باید تشخیص را معین کنیم و این امر باید به صورت دقیق و توسط آلرژیست یا ایمونولوژیست انجام گردد چون علاوه بر شرح حال، باید آزمایشات و تست هایی برای فرد انجام شود و جهت تعیین دقیق داروی آلرژن روش های rechallenge و dechallenge انجام شوند. به عنوان داروساز باید بفهمیم که بیمار دچار آلرژی شده یا سودوآلرژی، چون رویکرد ما هنگام مواجهه با هر کدام از این موارد متفاوت است. اگر علایم نشان دهنده ی آلرژی باشند، از آن جایی که واکنش نسبت به خود ماده ی دارویی رخ داده NSAID های دیگر که از نظر ساختار شیمیایی با آن تشابه داشته باشند نیز می توانند به صورت متقاطع حساسیت ایجاد می کنند. اما اگر نشانه های سودوآلرژی را ببینیم همه ی داروهایی که cox 1 را با همین قدرت مهار کنند این علایم را ایجاد می نمایند.

MANAGEMENT
علایم شدید
اجتناب از
مصرف همه
NSAIDs
آلرژیک یا
سودوآلرژیک؟


MANAGEMENT
علایم شدید
یا تحدید
کننده حیات
ارجاع به
Allergist
or
Immunologist
عدم امکان
اجتناب از
همه
NSAIDs


MANAGEMENT
• Patients with allergic or pseudoallergic reactions to NSAIDs should be advised to read over-the-counter medications labels carefully:
✓Combination medications, such a multi-symptom cold preparations, often contain NSAIDs.
✓Bismuth subsalicylate is a component of over-the-counter antacid preparations, which is metabolized to salicylic acid and thus can precipitate symptoms.





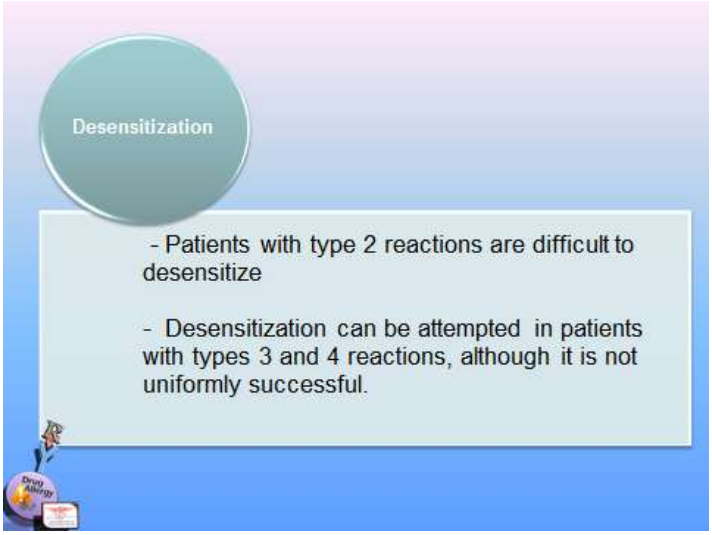
توصیه ها:

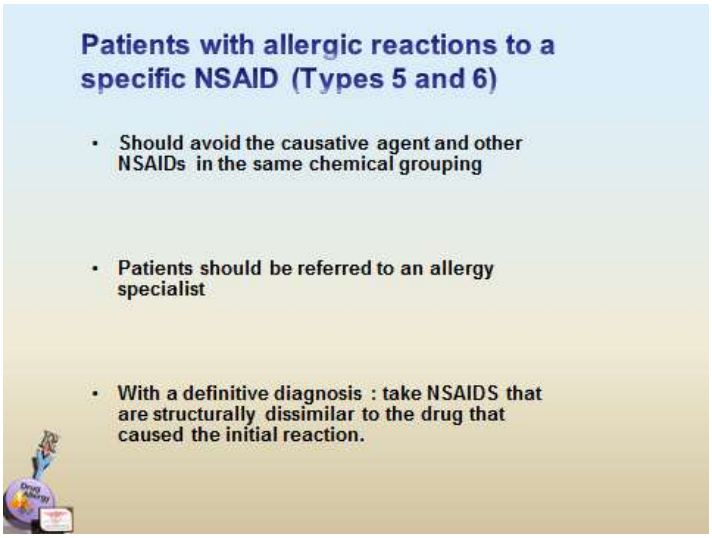
۱. در صورتی که لازم باشد بیمار از مسکن استفاده کند، توصیه می شود که از مسکن های غیر NSAID مصرف نماید.
۲. اگر علایم بیمار شدید شد و نتوانستیم بفهمیم که سودوآلرژی رخ داده یا آلرژی، به طور کلی بیمار نباید هیچ NSAID را استفاده نماید.
۳. در صورتی که بیمار علایم شدید و تهدید کننده ی حیات دارد ولی نمی تواند از NSAID استفاده نکند، مثل بیمار قلبی که نمی تواند آسپرین مصرف نکند، بیمار را به آلرژیست یا ایمونولوژیست ارجاع می دهیم.
٤. برای مصرف هر داروی OTC، بروشور دارو باید مطالعه شود چرا که داروهای ترکیبی وجود دارند که اجزای داخل آن ها می تواند برای بیمار مضر باشد، مثل داروهایی که برای کنترل علایم سرماخوردگی استفاده می شوند.
۵. اگر بیمار دچار آنژیوادم ناشی از سودوآلرژی شده باشد، توصیه می کنیم از NSAIDهایی استفاده نماید که COX 1 را خیلی کم مهار کنند، مثل استامینوفن؛ یا ترکیباتی به کار روند که بر روی COX 2 متمرکز هستند، مثل سلکوکسیب. در کسانی که توصیه می شود که از مهار کننده های COX 2 استفاده کنند سلکوکسیب

انتخابی نیست چرا که عوارض قلبی دارد و مصرف مداوم آن توصیه نمی شود. علاوه بر آن نشان داده شده که این دارو COX 2 را کاملاً انتخابی مهار نمی کند.

٦. در صورتی که بیمار باید از یک NSAID به صورت دائمی استفاده نماید، برای حساسیت زدایی او را به یک متخصص آلرژی ارجاع می دهیم.

٧. در موارد درد خفیف، بیمار می تواند از ٦٥٠ میلی گرم استامینوفن در هر دوز استفاده کند و در صورت شدید بودن علایم، مسکن های اوپیوئیدی به کار می روند.

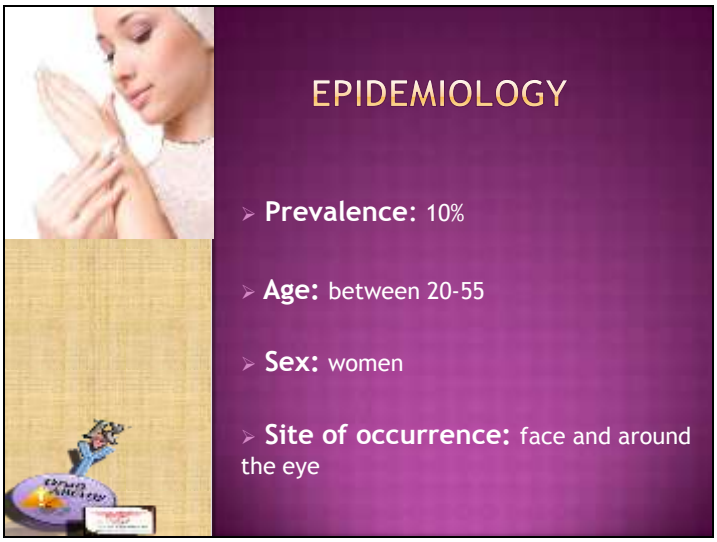




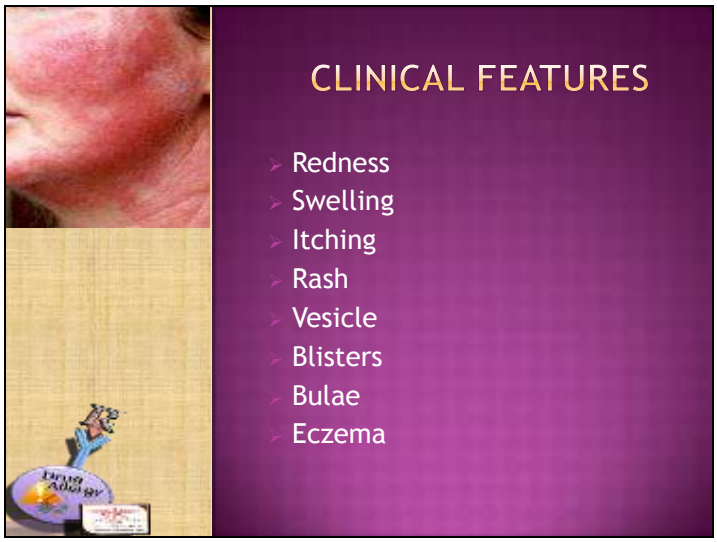
در هنگام حساسیت زدایی در صورتی که شک متخصص به سودوآلرژی باشد در همه ی انواع سودوآلرژی حساسیت زدایی کاربرد ندارد به همین دلیل می توان توصیه نمود که بیمار داروهای دیگری استفاده نماید. اگر به علت بروز آنژیوادم تشخیص به سمت آلرژی برود چون نمی توانیم دقیق نتیجه گیری کنیم علایم آلرژیک را با توجه به ساختار دارو متوجه می شویم. داروهایی که با هم در یک دسته قرار می گیرند می توانند باعث ایجاد حساسیت متقاطع شوند. در نهایت تشخیص قطعی با تست های انجام شده توسط ایمونولوژیست یا آلرژیست صورت می گیرد.

آلرژی به مواد آرایشی

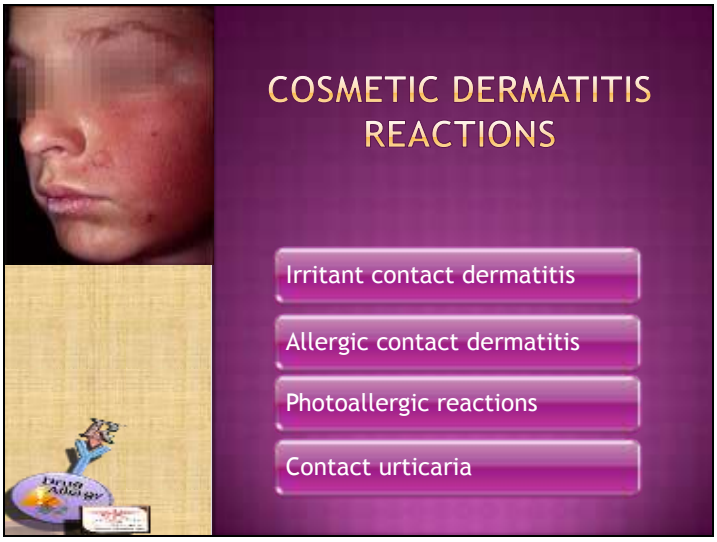
مدرس: دکتر عطیه مدرسی



آلرژی به فرآورده های آرایشی در آمریکا و اروپا حدود ۱۰٪ گزارش شده است، پیک سنی آن ۲۰-۵۵ سال می باشد و شیوع آن در خانم ها بیشتر است. بیشتر در صورت و اطراف چشم رخ می دهد و می تواند به علت فیزیولوژی حساس این نواحی باشد.

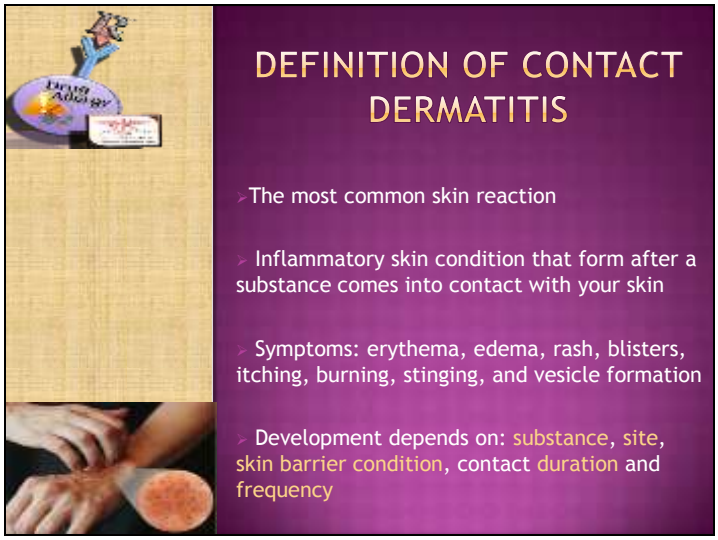


تظاهرات آن شامل راش، خارش، سرخی، بلیستر، تورم، تاول و اگزما می باشد.



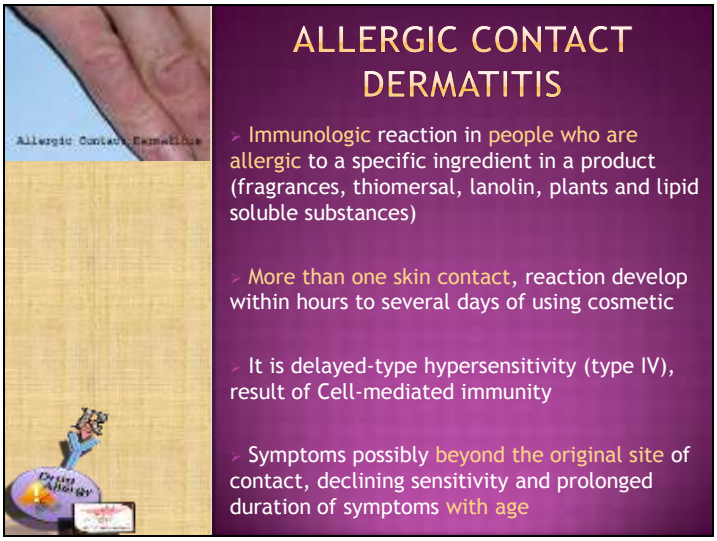
انواع واکنش های پوستی نسبت به فرآورده های آرایشی:

۱. درماتیت تماسی تحریکی.
۲. درماتیت تماسی آلرژیک.
۳. واکنش های فوتوآلرژیک.
٤. کهیر تماسی.

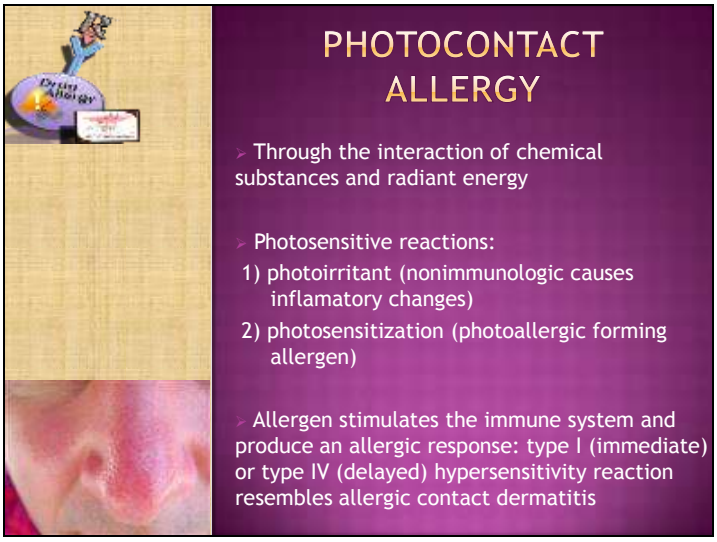


درماتیت تماسی: شایع ترین واکنش این نوع است. بعد از تماس با ماده ی آرایشی التهاب پوستی، قرمزی، تورم، بلیستر، راش، خارش و وزیکول نیز دیده می شود. شدت واکنش به نوع ماده ی استفاده شده، محل درگیری و شرایط آن، مدت و دفعات استفاده از ماده ی مورد نظر بستگی دارد.

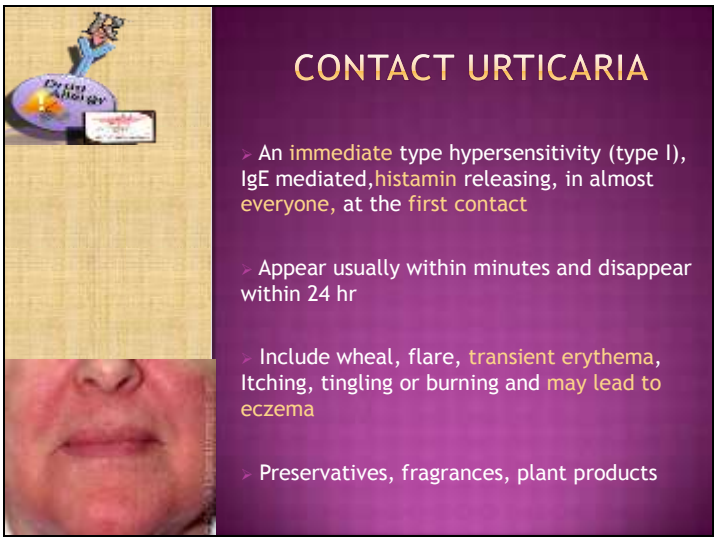
در نوع تحریکی، التهاب پوست در ناشی از تماس مستقیم با فراورده ی ایجاد کننده ی واکنش است و شدت آن به غلظت ماده در فرآورده بستگی دارد. این واکنش در هر فردی ممکن است بروز کند، محدود به منطقه ی مورد نظر است، سطحی می باشد و سیستم بیولوژیک را درگیری نمی کند. بسته به قدرت ماده می تواند در بار اول مصرف یا دفعات بعدی بروز پیدا کند. ریسک بروز این واکنش های تحریکی در پوست خشک، شکننده و نازک بیشتر می باشد. هم چنین با مواد پاک کننده، تونرها و قابض ها ریسک بروز بیشتری دارند.



در نوع آلرژیک سیستم ایمنی درگیر می شود و فقط در افرادی دیده می شود که به ماده ی موجود در فراورده ی آرایشی حساسیت دارند. این واکنش در تماس اول بروز پیدا نمی کند و در تماس های مکرر بارز می گردد. نوع این واکنش، تاخیری hypersensitivity نوع ٤ می باشد و علایم آن ممکن است محدود به یک بخش نباشد، با افزایش سن امکان بروز این واکنش ها کاهش می یابد.



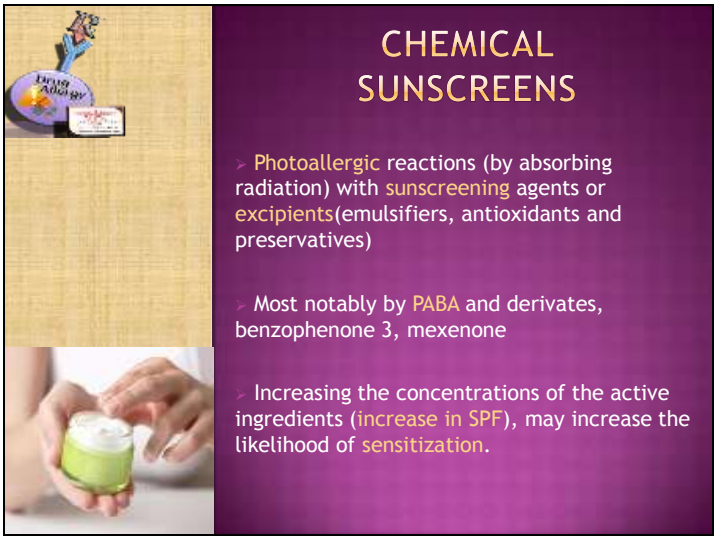
واکنش های فوتوآلرژیک: در اثر تماس با نور خورشید ممکن است که ترکیبات موجود در فرآورده ی آرایشی جوری تغییر کنند که برای پوست تحریک کننده یا آلرژن شوند. در صورتی که سیستم ایمنی را درگیر کنند می توانند دو تیپ ۱که بلافاصله بروز پیدا می کند و ٤ که تاخیری است را ایجاد نمایند.



کهیر تماسی: واکنش تیپ ۱ است و بلافاصله بروز پیدا می کند، IgE mediated است و آزاد سازی هیستامین در آن انجام می شود؛ بنابراین در این واکنش ها استفاده از آنتی هیستامین ها بسیار مفید می باشند. احتمال بروز این واکنش در همه ی افراد وجود دارد و با تماس اول و چند دقیقه بعد از آن ایجاد می شود. علایم آن بعد از ٢٤ ساعت از بین می رود. شدیدترین علایم آن به صورت قرمزی(transient erythema)، تورم، خارش، سوختگی و حتی اگزما می باشد. ترکیباتی که این نوع از واکنش ها را ایجاد می کنند نگه دارنده ها، عطر دهنده ها و مواد گیاهی موجود در لوازم آرایشی می باشد.

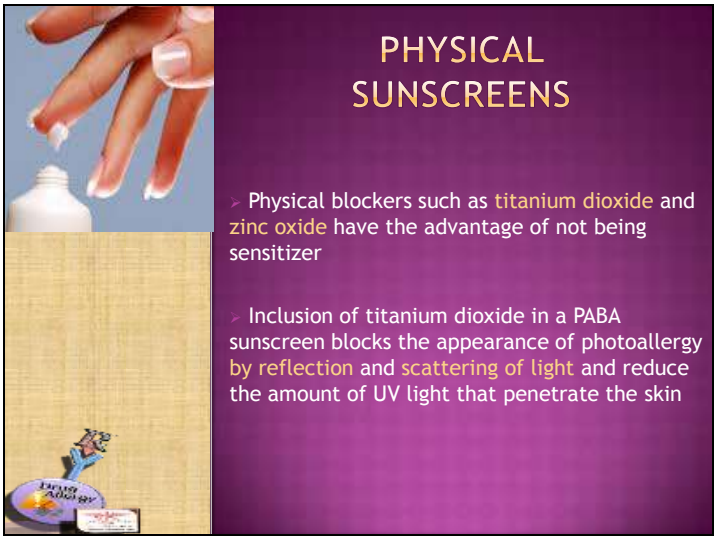
سندرم عدم تحمل مواد آرایشی، با احساس ناراحتی و سوزش بروز می کند و فرد نمی تواند دیگر از این مواد استفاده نماید و ممکن است بر اثر بیماری های پوستی مثل درماتیت آتوپیک یا آکنه روزاسه ایجاد شود.

ترکیبات محافظ مثل تیومروسال شایع ترین حساسیت و پارابن کمتر مشکل ایجاد می کنند، امولسی فایرها، آنتی اکسیدان ها، جاذب های اشعه ی UV که در ضد آفتاب های شیمیایی به کار می روند، رنگ ها، پروپیلن گلایکول و ترکیبات گیاهی نیز می توانند بسیار مشکل زا باشند.



ضد آفتاب ها

۱) شیمیایی: مکانیسم این دسته، جذب UV می باشد و باعث کاهش رسیدن نور خورشید به پوست می شود، این امر سبب می گردد که ترکیبات موجود در آن ها مثل اکسپیان ها و یا حتی خود ماده ی شیمیایی طوری تغییر کند که برای پوست آلرژن باشد. ترکیباتی که در ضد آفتاب های شیمیایی بیشتر ایجاد آلرژی می کنند مشتقات پاراآمینوبنزوئیک اسید، بنزوفنول ها و مگزنون ها هستند. هرچه SPF یک ضد آفتاب بالا برود غلظت ماده ی شیمیایی آن افزایش یافته و در نتیجه UV جذبی بیشتر می شود و امکان واکنش های فوتوآلرژیک بیشتر می گردد.



۲) فیزیکی: این نوع از ضد آفتاب ها جلوی ورود نور خورشید را از طریق منعکس کردن نور می گیرند. ترکیبات عمده ی موجود در آن تیتانیوم دی اکسید و زینک اکسید می باشند. بهترین ضد آفتاب ها همین نوع فیزیکی هستند که در پوست های حساس و برای بچه ها قابل استفاده است. البته ممکن است رنگی که دارند برای افراد خوشایند نباشد. استفاده از این ضد آفتاب ها در کنار نوع شیمیایی مثل پابا (PABA) در لوازم آرایشی، ایجاد واکنش های فوتوآلرژیک را کاهش می دهند.

ترکیبات گیاهی آلرژن: این مواد، از بین واکنش های آلرژیک بیشتر درماتیت تماسی و فوتوآلرژی ایجاد می نمایند. گیاهانی از خانواده ی کامپوزیته که در ترکیبات مختلف natural skin product به کار می روند، روغن درخت چای Tea Tree Oil ممکن است که ایجاد درماتیت تماسی نماید. فردی که نسبت به یک فرآورده واکنش دهد ممکن است که به گیاهان دیگر نیز واکنش نشان دهد و خطر حساسیت متقاطع در این موارد مطرح است.

پوست حساس به پوستی گفته می شود که سد خارجی آن آسیب دیده باشد و تا هنگامی که ترمیم پیدا نکند در این دسته قرار می گیرد. سه بیماری که ممکن است به سد پوست آسیب برسانند اگزما، درماتیت آتوپیک و روزاسه می باشند.

برای کاهش آلرژی در افرادی که پوست حساس دارند می توان توصیه کرد که در انتخاب مواد آرایشی پودری دقت کنند تا با آب قابل شست و شو باشند، چرا که برای پاک کردن فرآورده های ضد آب باید از حلال های قوی استفاده شود و خود این حلال ها حساسیت زا می باشند. بهتر است این افراد از فرآورده های تازه تولید شده استفاده کنند، ضد آفتاب های شیمیایی ترجیحاً استفاده نکنند و نوع فیزیکی را به کار ببرند، در ترکیباتی که استفاده می کنند مواد عطرزا استفاده نشده باشد (fragrance-free)، فرآورده های کارخانه های معتبر را استفاده کنند که می دانند در آن ها ریسک آلودگی کمتر است.

علایم آلرژی های پوستی با یا بدون درمان در عرض ۱۰ تا ۲۱ روز کنترل می شوند، اما مواردی مثل درماتیت طول کشیده بیش از دو هفته، درگیری بیشتر از ۲۵٪ از سطح بدن، تاول، خارش و تحریک شدید، ورم بدن و اطراف چشم و عدم تحمل علایم را باید ارجاع داد.

برای کنترل علایم باید بلافاصله ماده را با آب یا پاک کننده ی ملایم از روی پوست پاک کرد، خط اول درمان کورتیکواستروئیدهای موضعی هستند که در موارد خفیف تا متوسط درماتیت تماسی و در صورتی که ادم یا درگیری زیاد وجود نداشته باشد استفاده می شوند.

در مواردی که بلیستر یا برجستگی های دارای ترشح وجود داشته باشد ترکیبات قابض(Astrigents) بسیار کمک کننده می باشند، مثل آلومینیوم استات، محلول بارو و زینک اکسید.

لوسیون های ضد خارش مثل محلول های حاوی کالامین، phenol, menthol, comphor به خوبی علایم را از بین می برند.

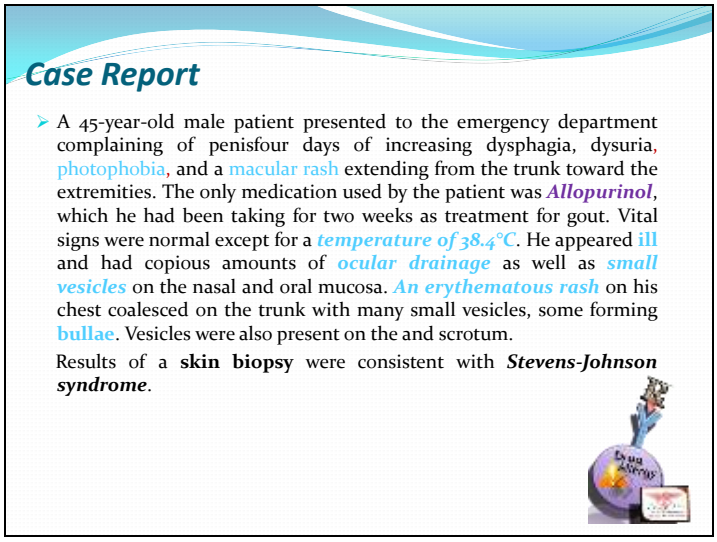
آنتی هیستامین های خوراکی به خصوص در موارد کهیر موثر می باشند به خصوص آن داروهایی که خاصیت sedation دارند در کنترل علایم و خواب راحت بیمار در شب کمک کننده می باشند. از مسدود کننده های هیستامینی با خاصیت ضد فسردگی که بسیار تجویز می شود داکسپین است. H_2blocker هایی مثل رانیتیدین و سایمتیدین نیز به علت اثر addetiveدر شرایط کهیر مقاوم به آنتی هیستامین ها کاربرد دارند.

از مصرف بی حس کننده های موضعی در افرادی که حساسیت پوستی دارند باید خودداری شود؛ چرا که این مواد مثل لیدوکائین واکنش های حساسیتی را افزایش می دهند. توصیه دیگر به این افراد، عدم استفاده از مواد آرایشی در دوران درمان است. استفاده از پاک کننده های ملایم به این افراد توصیه می گردد. از مواجهه با ماده ی حساسیت زا نیز باید اجتناب گردد و در صورت امکان آن را با فرآورده های غیر آلرژیک جایگزین نمایند.

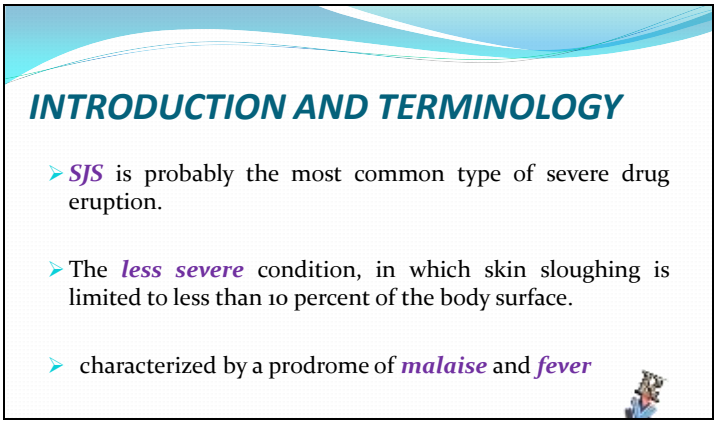
در صورت عدم بهبود علایم فرد طی ۲ تا ۷ روز، باید ارجاع داده شود.

Stevens-Johnson و TEN

مدرس: دکتر منیره غزائیان



یک case واقعی: آقای ٤٥ ساله با شکایت از دیس فاژی، دیس اوری، فوتوفوبی و وجود ماکول در نواحی مختلف بدن به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینات، دمای بدن بیمار۳۸.۸درجه می باشد. تاریخچه ی پزشکی بیمار شامل مراجعه به پزشک، تشخیص نقرس و مصرف داروی آلوپورینول می باشد. در طی سه هفته بعد از شروع دارو، در هفته ی دوم این علایم بروز پیدا کرده است. علایمی که بیشتر مورد توجه قرار می گیرند ضایعات مخاطی به خصوص در نواحی بینی و چشم، ضایعات در نواحی دهان به صورت تورم و التهاب در لثه ی این بیمار می باشد. تمامی تست های گرفته شده از بیمار منفی بوده و در نهایت به Stevens-Johnson مشکوک می شوند. با گرفتن یک بیوپسی از پوست و بررسی نتایج هیستولوژیک، به طور قطع Stevens-Johnson تشخیص داده می شود.



تعاریف:

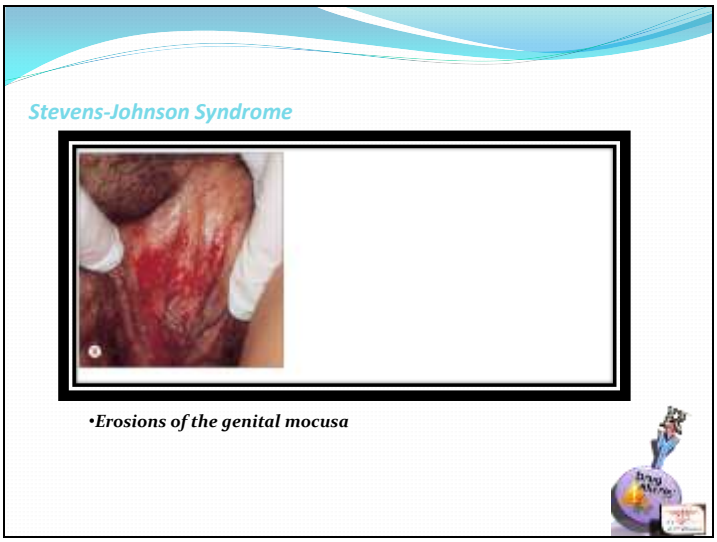
Stevens-Johnson و TEN: دو واکنش ایدیوسینکراتیک هستند و اولین بار این سندرم در سال ۱۹۲۲ توسط دو پزشک آمریکایی به نام های استیونس و جانسون در دو بیمار جوان با ضایعات شدید مخاطی و به علت مصرف داروهای سولفونامیدی شناخته شد و این سندرم به افتخار آن دو نام گذاری شد.

شدت ضایعات: شدت ضایعات به صورت طیف است که یک سر آن Stevens-Johnson و سر دیگر آن TEN قرار دارد. هر چه به سمت TEN پیش برویم شدت ضایعات بیشتر می شود، خطرناک تر است و حیات فرد را بیشتر تهدید می نماید. در سمت Stevens-Johnson ضایعات کمتر اند.

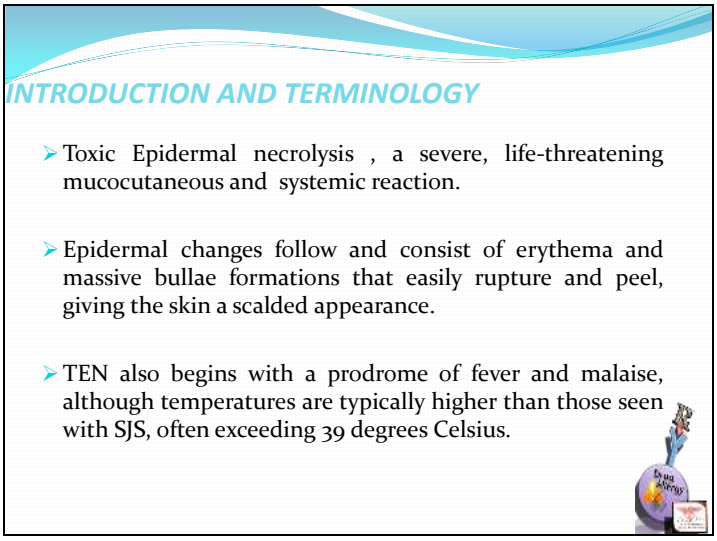
در Stevens-Johnson کمتر از ۱۰٪ از بدن دچار ضایعه می شود و ۲ تا ۳ روز قبل از بروز ضایعات، فرد تب، خستگی و بیماری را حس می کند. ضایعات به صورت بلیستر هستند و پوسته ریزی دارند. در بعضی موارد بعد از درمان، اسکار نیز باقی می ماند. گاهی اوقات عوارض به حدی زیاد است که معلوم نیست که فرد دچار Stevens-Johnson شده است یا TEN، در ادامه با اصطلاح SJS/TEN overlap syndrome آشنا خواهیم شد.

مکان هایی که بیشتری درگیری در آن ها دیده می شود غشاهای مخاطی هستند، در ۹۲ تا ۱۰۰٪ موارد غشای مخاطی درگیر شده اند و بیشتر نواحی دهان، چشم و ژنیتال.

بیمار ما فردی است که آلوپورینول مصرف کرده و به دلیل ابتلا به Stevens-Johnson در ICU بستری شده است. ضایعات نواحی ژنیتال بیمار نیز در تصویر مشاهده می شود.



ضایعات نواحی چشم و دهان در اثر مصرف یک آنتی بیوتیک سولفونامیدی نیز در تصویر دیده می شود.



TEN: سندرم بسیار خطرناکی است و شدت بسیار بیشتری دارد. بیمار مبتلا به این ضایعه در خطر مرگ قرار دارد. تغییرات در سطح اپیدرم بیمار، به صورت تاول و وزیکول است، با این تفاوت که در این بیماری بیش از ۳۰٪ از نواحی بدن درگیر می شود، پوسته ریزی شدید دارد، به طوری که نواحی ضخیم غشا را از دست می دهیم پوست بیمار به فردی شباهت پیدا می کند که دچار سوختگی شدید با آب جوش می شود. افرادی که دچار این عارضه می شوند نیازمند مراقبت ویژه هستند و به همین دلیل به ICU برده می شوند.

مشابه با استیونس جانسون، در این بیماری نیز در روزها یا ساعت های اول علایمی مانند تب یا احساس بیماری و خستگی مشاهده می شود، اما در این مورد تب، بیش از ۳۹ درجه و شدیدتر از Stevens-Johnson است. در اکثر موارد TEN نواحی مودار بدن درگیر نمی شوند و غشاهای مخاطی، محل اصلی بروز ضایعه می باشند. نواحی تاول دار بیش از ۳۰٪ سطح بدن را درگیر می کنند.

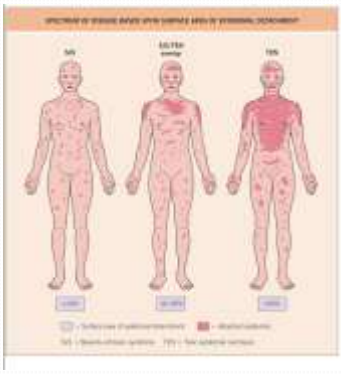
INTRODUCTION AND TERMINOLOGY

- Hairy parts of the body are usually not affected, but mucous membrane involvement is common.
- Blisters cover >30% of body surface area, with extensive epidermal detachment that can result in scarring.
- Approximately 30% of patients with toxic epidermal necrolysis often succumb within 8 days after bullae appear.

INTRODUCTION AND TERMINOLOGY

- The usual cause of death ⟶ ***infection*** complicated by **massive fluid** and **electrolyte loss**
- The skin lesions are widely distributed erythematous macules and patches, although about 50 percent of cases begin with diffuse erythema

Introduction

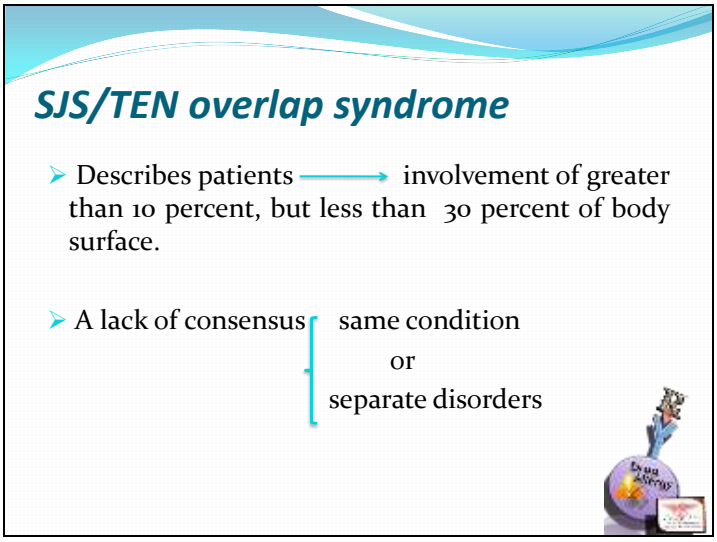


در ۳۰٪ از افراد در صورت عدم رسیدگی، در ۸ روز اول ابتلا به این بیماری می میرند. علت اصلی مرگ در این افراد عفونت است چرا که اولین سد دفاعی بدن که پوست می باشد از بین می رود، آب و الکترولیت ها و مایعات از دست می روند و عفونت ها complicate می شوند. در ۵۰٪ از بیماران، ضایعه به صورت اریتم های دیفیوز

دار است. تصویر زیر شمایی از این ضایعات می باشد. در سندرم SJS/TEN overlap syndrome، ضایعات بین ۱۰ تا ۳۰٪ سطح بدن می باشد.

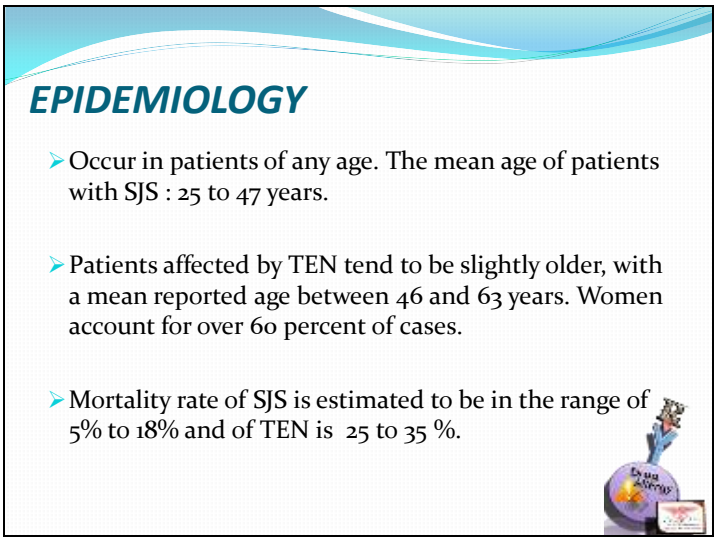
تصویر زیر نشان دهنده ی بیمار دیگری است که آلوپورینول مصرف کرده و دچار TEN شده است، ظاهر پوست این فرد مانند سوختگی می باشد.

در این بیمار لایه های ضخیمی از دست رفته و بافت های زیرین او قابل مشاهده است.



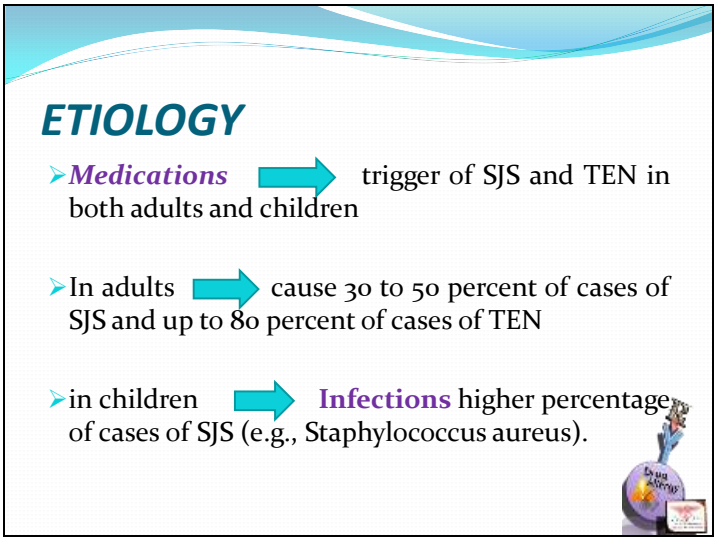
TEN یا استیونس جانسون، چرا تعریف دقیقی برای این دو نداریم؟

نظریه ها بسیار متفاوت است و علت اصلی این دو سندرم معلوم نیست، برخی علت را ایمونولوژیک دانسته اند و برخی ژنتیک و حساسیت ها و برخی دیگر نقش متابولیت های داروها را مطرح می کنند اما هنوز هیچ نظر واحدی در این مورد نداریم (در برخی بیماران)؛ به همین خاطر نمی دانیم که این دو سندرم یکی هستند و شدت متفاوت دارند یا دو سندرم متفاوت می باشند، به همین دلیل در تقسیم بندی دچار مشکل هستیم و فقط با توجه به شدت ضایعات می توانیم تقسیم بندی انجام دهیم.



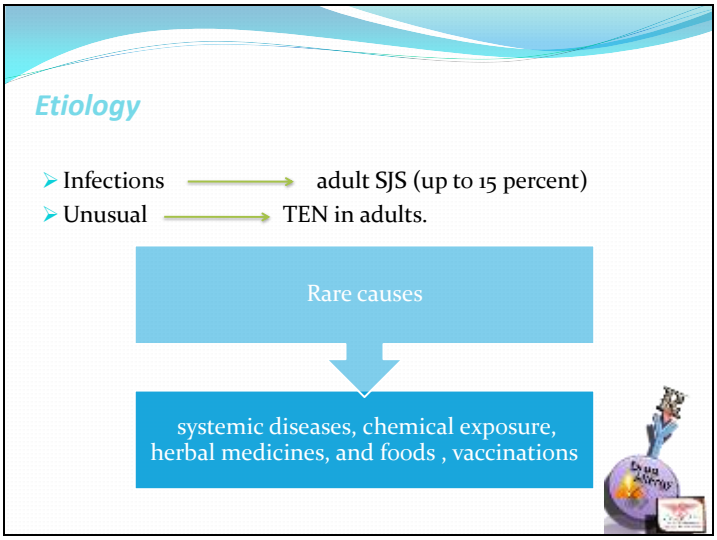
این بیماری در هر سنی وجود دارد اما سن میانگین در Stevens-Johnson ۲۵ تا ۴۷ سال و در TEN ۴۶ تا ۶۵ می باشد. ۶۰٪ موارد TEN مربوط به خانم ها می باشد.

Stevens-Johnson ۵–۱۸٪ و خفیف تر از TENمی باشد. مورتالیتی TEN ۲۵–۳۵٪ و در بعضی موارد تا ۶۰٪ نیز اعلام شده است.

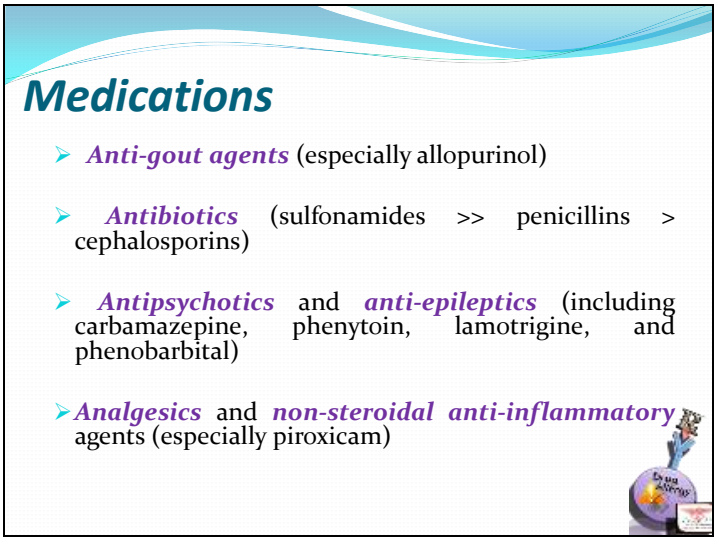


علت بروز این سندرم ها چه در اطفال و چه در بزرگسالان، به طور عمده داروها می باشند. Stevens-Johnson در بالغین در ۳۰-۵۰٪ موارد ناشی از داروها گزارش شده است و بالاتر از ۸۰-۸۵٪ از TENها ناشی از داروها می باشند. بنابراین شایع ترین علت این دو بیماری، داروها می باشند.

در مورد اطفال، قبل از دارو، عفونت مطرح می شود؛ عفونت شایع، استافیلوکوکوس اورئوس می باشد که در قدم اول در اطفال باعث بروز این سندرم می شود. در بالغین بعد از دارو، عفونت، علت بعدی بروز سندرم Stevens-Johnson می باشد، اما در مورد TEN در بالغین علت اصلی همان داروها می باشند.

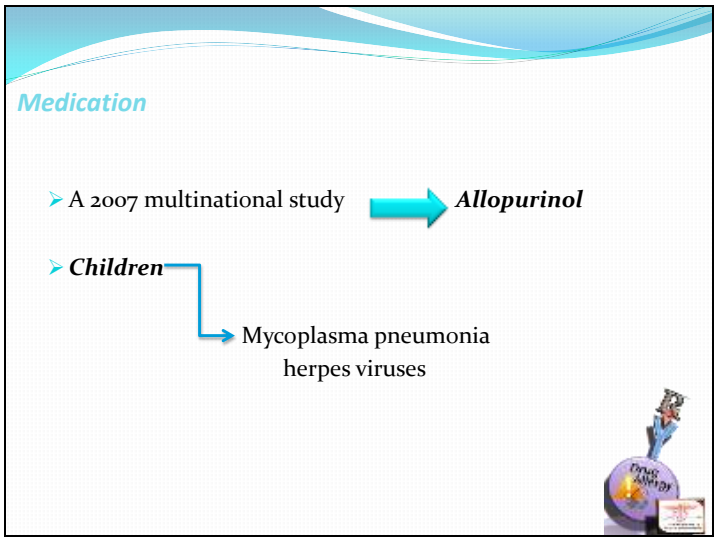


دلایلی با شیوع کمتر نیز در بعضی از نقاط دنیا گزارش شده مثل بیماری های سیستمیک مانند لوپوس اریتماتوز، واکسیناسیون آبله و برخی از داروهای گیاهی. این موارد شیوع بسیار کمی دارند و در حد گزارش می باشند.



داروهایی که به طور عمده باعث این مشکلات می شوند:

۱) داروهای ضد نقرس: از این گروه، آلوپورینول سردسته است.
۲) آنتی بیوتیک ها و به طور عمده سولفونامیدها.
۳) پنی سیلین.
٤) سفالوسپورین ها.
٥) آنتی سایکوتیک ها و آنتی اپیلپتیک ها مانند کاربامازپین، فنی توئین، لاموتریژین و فنوباربیتال.
٦) مسکن ها به خصوص NSAID ها و به ویژه پیروکسیکام.



در سال ۲۰۰۷ مطالعاتی در انگلیس انجام شد که نشان داد علت اصلی این دو سندرم، آلوپورینول بوده است. در اطفال نیز بعد از استاف اورئوس، مایکوپلاسما پنومونیه و برخی از ویروس ها به ویژه هرپس ها موثر بوده اند. در تست های اطفال حتماً احتمال این نوع عفونت ها بررسی می شود. داروهایی که در اطفال علت ایجاد این عوارض هستند، آنتی بیوتیک های سولفونامیدی می باشند. فنوباربیتال، لاموتریژین، والپروئیک اسید، کاربامازپین

و حتی استامینوفن و جدیداً در سال ۲۰۰۹ آزیترومایسین و ایبوپروفن نیز در دسته ی داروهای ایجاد کننده ی عارضه در اطفال قرار گرفته اند.

Child-Medication

- Most often

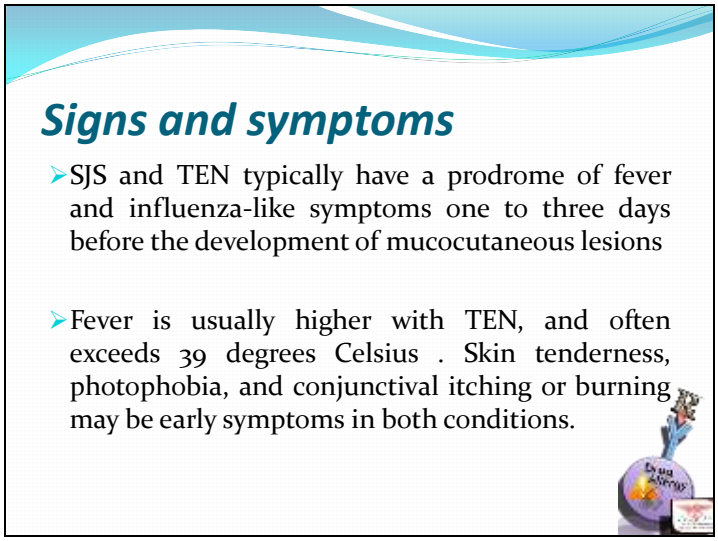
sulfonamide antimicrobials	phenobarbital	lamotrigine	valproic acid	carbamazepine	acetaminophen/paracetamol.

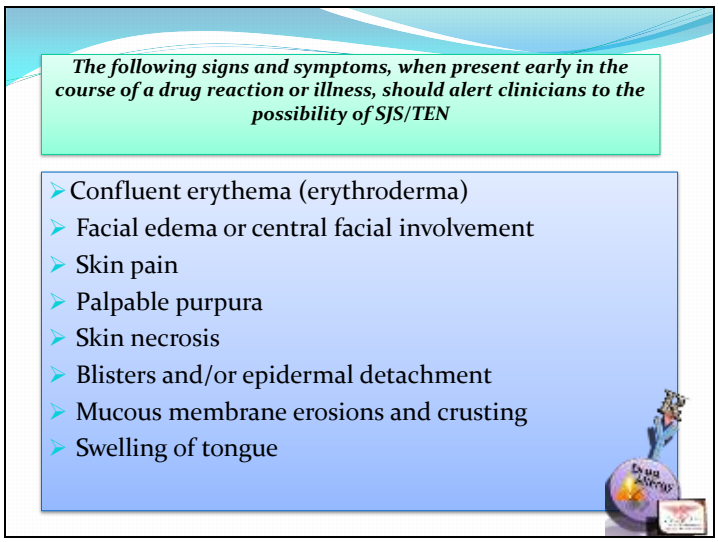
- The combination of azithromycin and ibuprofen

Allopurinol effect

HISTORY AND CLINICAL PRESENTATION

- Drug exposure ➤ the onset of symptoms by one to three weeks (average 14 days)
- Reexposure of drugs ➤ as little as 48 hours elated cases

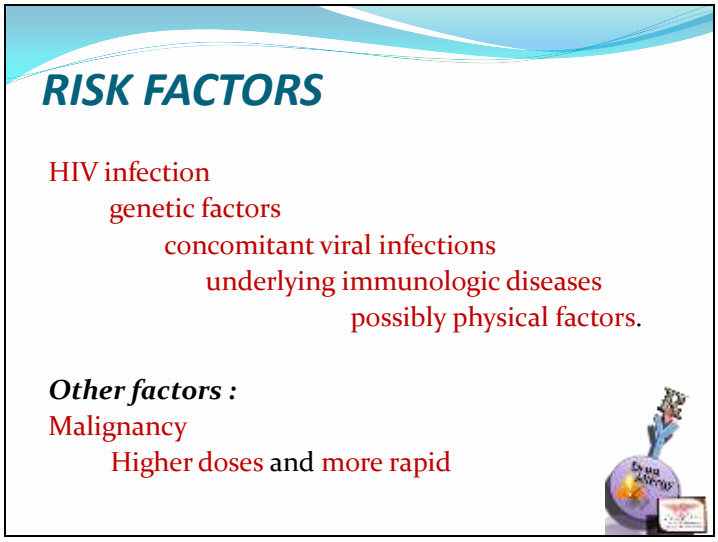


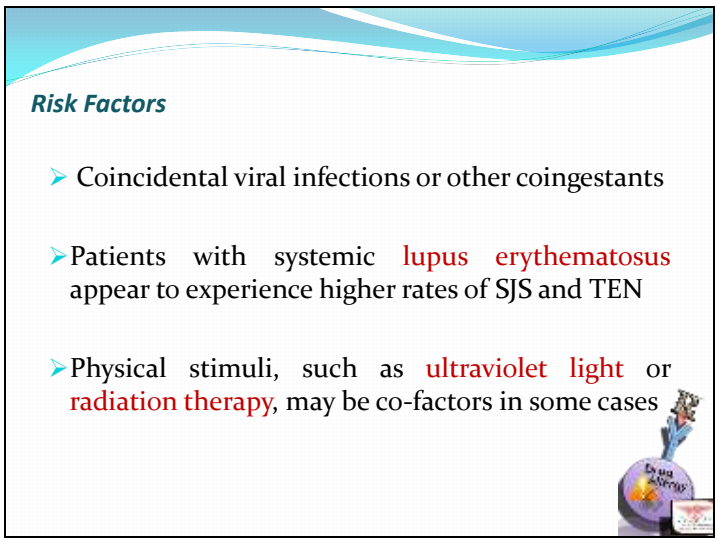


موارد شک کردن به این دو سندرم:

اگر فردی به دارویی حساس شود، به طور متوسط تا ۱٤ روز بعد از در معرض قرار گرفتن، این سندرم ها بروز پیدا می کنند. د caseی که مطرح شد بیمار سه هفته آلوپورینول مصرف کرده و در هفته ی دوم علایم تب و وزیکول را بروز داده بود. هنگام برخورد فردی که قبلاً این دو سندرم را بروز داده با همان دارو، در کمتر از ٤٨ ساعت، علایم خود را نشان می دهد. دو روز بعد از احساس تب و بیماری، بلیسترها و وزیکول ها خود را نشان می دهند. علایمی مثل سوزش و خارش در نواحی ملتحمه و درد در پوست نیز رخ می دهند.

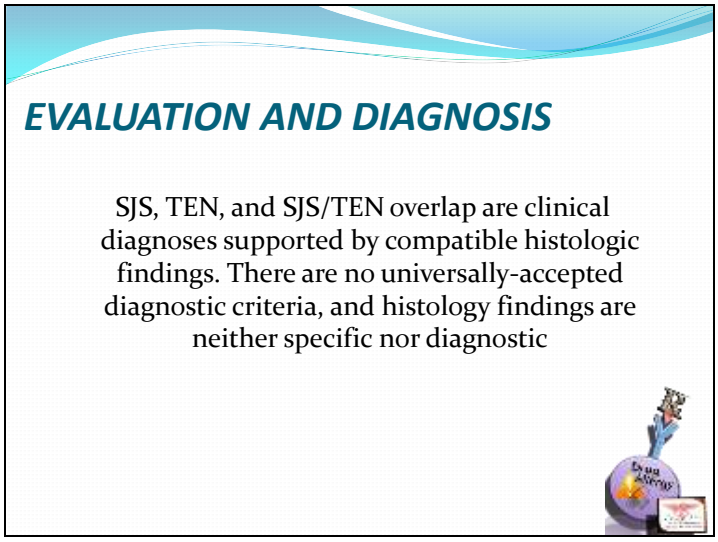
اگر بیمار علایمی مانند نکروز شدن پوست، بلیسترها و تاول ها در نواحی مخاطی، چشم و دهان، تورم و التهاب در لثه و زبان و اریتم های دیفیوزدار در پوست را در روزهای اول استفاده از دارو گزارش دهد تشخیص به این دو سندرم می رود.



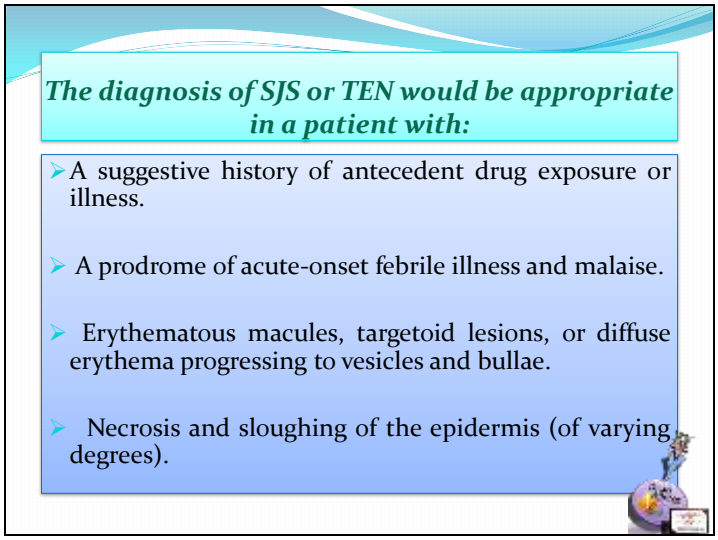


ریسک فاکتورها:

۱) افراد HIV مثبت؛ در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۸ انجام شد نشان داده شده که این افراد بیش از ٤٠ برابر یک فرد عادی دچار Stevens-Johnson می شوند.
۲) فاکتورهای ژنتیکی.
۳) درگیری و آلودگی ویروسی.
٤) بدخیمی.
٥) افرادی که رژیم سنگین شیمی درمانی یا رادیوتراپی می گیرند.

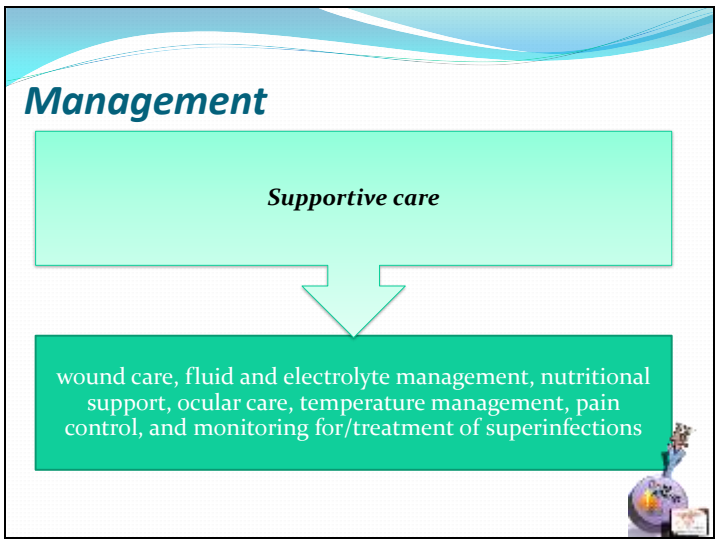


برای این دو سندرم هیچ شاخص دقیقی وجود ندارد و فقط یافته های هیستولوژیک در نواحی درگیر بدن هستند که می توانیم با آن ها در مورد این بیماری ها نظر قطعی دهیم.



مراجعه ی بیمار:

از بیمار تاریخچه ی دارویی می گیریم تا بدانیم داروهای مظنون در آن هستند یا خیر. در صورتی که بیمار علایم اولیه مثل ماکول های اریتماتوز، وزیکول و نکروز و پوسته ریزی شدید داشته باشد باید بررسی بیشتر انجام شود.



فرد مبتلا به دو سندرم یاد شده حتماً باید در بیمارستان بستری شود و اقدامات supportive care برای او صورت گیرد.

زخم ها باید پانسمان شود، باید جایگزین آب و الکترولیت تامین شود، برای رفع عفونت باید آنتی بیوتیک وسیع الطیف گذاشته شود، البته در این افراد در مرحله ی اول آنتی بیوتیک نمی دهند و باید حتماً نمونه ی کشت و عفونت مثبت اعلام شده باشد. پماد موپیروسین، قطره ها و پمادهای آنتی بیوتیک چشمی و مسکن های تزریقی برای درد بیمار توصیه می شوند. داروی خاصی برای درمان این افراد مطرح نشده ولی داروهایی مثل IVIG در کلینیک ها برای ضایعات بسیار شدید و با دوز های خاص به کار می رود. داروهای تضعیف کننده ی ایمنی نیز به دلیل نامعلوم بودن اتیولوژی این بیماری ها به کار می روند. در مطالعات ثابت شده که سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین در برخی موارد می توانند مفید باشند.

معرفی Case، داروهای قلبی- عروقی (کاپتوپریل)

دکتر حمیدرضا کافی،

- 58 yr old man with HTN: 148/94
- PMH: 4 years history of DM, HLP
- FH: HTN and DM in his father
- DH: Atorvastatin 20 mg/day
- Captopril 12.5mg bid

برای آقای ۵۸ ساله، با سابقه ی ابتلا به دیابت و هایپرلیپیدمی به مدت ٤ سال تشخیص پرفشاری خون گذاشته شده است، در تاریخچه ی خانوادگی او دیابت و پرفشار خونی در پدر دیده می شود. داروهای او ۲۰ میلی گرم آتورواستاتین و در حال حاضر ۱۲.۵ میلی گرم کاپتوپریل می باشد.

- 8 days after initiation of captopril: **maculopapular rash and itching**

❖Stop the captopril
❖Enalapril or other ACEI?
❖ARB?
❖Other class of Antihypertensives?

بیمار ۸ روز بعد از شروع کاپتوپریل با راش و خارش مراجعه می نماید. آن چه به ذهن می رسد: آتورواستاتین علت مشکل نیست چرا که از قبل استفاده می شده؛ احتمالاً کاپتوپریل عامل ایجاد این مساله است و باید قطع شود. آیا کاپتوپریل می تواند دوباره مصرف شود؟ آیا می توان از انالاپریل برای این بیمار استفاده نمود؟ آیا می شود به سراغ ARB ها برویم یا در کل سراغ ARBs و ACEIs نرویم و داروی ضد فشار خون را از دسته ی دیگری انتخاب نماییم؟

Captopril skin reactions

- 4-12%

  - Risk factor: Renal impairment
  - Early changes or late changes
  - Severe changs

راش ناشی از کاپتوپریل ٤-١٢٪ شیوع دارد و در افرادی که درجاتی از نارسایی کلیه دارند ریسک بالاتری برای بروز واکنش های پوستی کاپتوپریل نشان می دهد.

Early changes

- Ulceration of tongue
- Pruritus
- Urticaria
- Morbilliform rash
- Dose dependent and good prognosis

- Early changes: حالت زخم شدن زبان، خارش، کهیر، راش موربیلی فرم و آنژیوادم در این دسته قرار می گیرند و وابسته به دوز می باشند. این شرایط نشان دهنده ی good prognosis می باشند البته لزوماً این طور نیست! باد کردن لب ها و یک سمت از صورت به صورت دوره ای نیز از دیگر عوارض دارو می باشد (آنژیوادم).
  - ✓ حتماً از بیمار بپرسید که تزریق در لب داشته یا خیر، چرا که امروزه این حالت مد شده و نباید آن را با آنژیوادم اشتباه گرفت!

Late changes

- Pemphigus-like eruptions
- Lichenoid eruptions
- Serum sickness-like syndrome
- Leucocytoclastic vasculitis

❑ANA positive

- Late changes: این مورد می تواند خطرناک باشد. علایم آن شامل Serum sickness، ضایعات Lichenoid، Pemphigus-like eruptions، واسکولیت و حتی در یافته های آزمایشگاهی، ANA می تواند مثبت باشد.

Severe reactions

- Exfoliative dermatitis
- Neutropenia
- Agranulocytopenia
- Lymphadenopathy
- Alopecia

- Severe reactions: درماتیت Exfoliative، نوتروپنی، واکنش های خونی، لنفادنوپاتی، آلوپسی و آگرانولوسایتوپنی نیز با کاپتوپریل دیده شده و باید منتظر موارد بدتر و شدیدتر هم باشیم.

- Effects related to **chemical structure** may be more common with **captopril** than with the nonsulfhydryl ACEIs.
- **loss of taste**
- **maculopapular rash**
- **serious skin reactions**
- **leukopenia**.
- *Most patients who experience one of these reactions while on captopril can be safely crossed over to another ACEI*

کاپتوپریل در دسته ی ACEI ها بسیار مشخص است چرا که ساختار سولفیدریل دارد و واکنش های خاصی را به دنبال می آورد بنابراین بسیاری از واکنش هایی که با آن دیده می شود با سایر ACEIها دیده نمی شود. واکنش هایی مانند تغییر طعم غذا در دهان، راش ماکولوپاپولار یا لوکوپنی، وابسته به گروه سولفیدریل هستند و اگر این عوارض رخ دهند تغییر کاپتوپریل به سایر داروهای این گروه می تواند مشکل را از بین ببرد، مثل انالاپریل یا لیزینوپریل و ... .

اکثر راش هایی که با این دارو دیده می شود، از نوع early می باشند و زیاد خطرناک نیستند.

- **CASE SUMMARY:** An **11-week-old boy** was referred to hospital for **tetrology of fallot** surgical repair, performed on admission day 2. On **day 3**, the patient developed **third-degree heart block**, necessitating pacemaker connection and **oral theophylline 3 mg/kg 3 times daily. Captopril 1 mg orally twice daily, intravenous furosemide 7 mg every 12 hours, and oral aldactone 7 mg twice daily** were started.

case: کودک ۱۱ ماهه با tetrology of fallot به بیمارستان منتقل می شود و تحت عمل جراحی قرار می گیرد؛ داروهای او عبارتند از: تئوفیلین، کاپتوپریل، فوروزماید و آلداکتون.

- **On day 5**, the patient developed **scaling erythematous** skin lesions. **On day 7**, his temperature spiked to **37.8 °C**, and **pus discharge** from the pacing wire site was noticed. Intravenous **vancomycin** 80 mg 3 times daily and intravenous **ceftazidime** 200 mg 3 times daily were initiated. On the **same day**, **captopril** was **discontinued** because we suspected that it had induced the **skin reaction**.

روز پنجم کودک واکنش شدید پوستی نشان می دهد که دور از انتظار می باشد؛ بیمار دچار ضایعات پوستی شدید می شود که ترشحات چرکی دارند و چون جواب کشت نیز مثبت بوده، برای او ونکومایسین و سفتازیدیم شروع و کاپتوپریل را DC می کنند چرا که احتمال می دهند عارضه ناشی از آن باشد.

- **On day 15**, the infant's **skin problem progressed**. The dermatologist diagnosed **partial TEN**. On that day, **theophylline and furosemide were also discontinued**.
- On day 16, the patient still had some blisters, but the skin started to show signs of healing, until **complete healing** occurred **on day 22.** The infant was discharged on oral medications: *furosemide 7 mg twice daily, aldactone 7 mg twice daily, and enalapril 0.1 mg twice daily.*
- **Three weeks later**, he was followed up. **No recurrences were observed.**

روز ۱۵ مشکل بیمار پیشرفت می کند و partial TEN گزارش می شود. همه ی داروهای بیمار مثل تئوفیلین و فورزماید نیز DC می شوند. روز ۱۶ تا ۲۲ بهبود حاصل می گردد و بیمار با انالاپریل و آلداکتون مرخص می شود. چند هفته بعد علی رغم این که بیمار دارو می گرفته اما مشکل او برنمی گردد. و این امر نشان دهنده ی متهم بودن کاپتوپریل می باشد.

- **CONCLUSIONS**: This case suggests captopril induces TEN when combined with other sulfonamide medications.
- Although it is a **rare complication**, **healthcare providers should be familiar with its potential to occur and take appropriate treatment and prevention measures.**

واکنش های دارویی سهل ممتنع اند؛ اگر تاریخچه ی دارویی هر بیماری را ببینیم حتماً دارویی را پیدا می کنیم که چنین مشکلاتی را ایجاد کند، ولی این که بتوانیم مشکل را به دارو نسبت دهیم یا نه، نقش علم را مشخص می کند. باید تمام بیماری هایی که مشکل مورد نظر را ایجاد می کنند rule out شوند و قدم به قدم بتوانیم به تشخیص برسیم که آیا عارضه ناشی از دارو هست یا خیر.