

کاربردهای ایمونوگلوبولین وریدی

دکتر عباس راثی^۱، دکتر حبیب انصارین^۲، دکتر علی رضا خاتمی^۳

۱- استادیار، ۲- دانشیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۳- متخصص پوست؛ مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

امروزه کاربرد ایمونوگلوبولین وریدی به عنوان داروی کمکی در بیماری‌های اتوایمون در حال افزایش است. اگر چه ساختکارهای متعددی را در مورد اثرات تنظیم ایمنی (immunomodulatory) این فراورده فرض کرده‌اند ولی هنوز هم در مورد مکانیسم عمل دقیق این فراورده نشانه‌های کاملی وجود ندارد. کارآزمایی‌های بالینی، اثرهای مفید آن را در برخی از بیماری‌ها اثبات کرده‌اند به طوری که به عنوان داروی انتخابی اول سندرم کاوازاکی و ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا مورد تایید قرار گرفته است. دارویی مطمئن است و بسیاری از عوارض دارویی (مانند سرکوب ایمنی سیستمیک ناشی شده از مصرف کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای سرکوب‌گر ایمنی) را ندارد. در حال حاضر کاربرد این فراورده در درمان بیماری‌های پوستی نیز در حال افزایش است لذا کارآزمایی‌های بالینی به دقت کنترل شده را طلب می‌کند. این مقاله در مورد آگاهی‌های جدید منتشر شده راجع به مصرف این فراورده در بیماری‌های اتوایمون، فرضیات جدید در زمینه مکانیسم‌های اثر، تهیه و تولید و امنیت آن بحث می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ایمونوگلوبولین وریدی، درمان کمکی، بیماری‌های خود ایمنی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۴): ۲۹۹-۳۰۶

دریافت مقاله: ۱۳۷۱/۰۲/۲۷ اعلام قبولی: ۱۴/۲/۱

مقدمه

B ترشح می‌گردند. گاما گلوبولین، نوعی فراورده خونی است که از ذخیره‌ی پلاسمایی حدود ۲۰۰۰۰ فرد اهداکننده خون طی مراحل تهیه و ساخته می‌شود (۲). در حالت عادی بیش از ۹۵٪ این فراورده را IgG اصلاح نشده (unmodified) و مقادیر کمی از آن را IgA یا IgM تشکیل می‌دهد (۱).

IgG تنها ایمونوگلوبولینی است که از جفت عبور می‌کند و تنها ایمونوگلوبولینی است که توانایی فعال کردن مسیر طبیعی کمپلمان را دارد (البته به غیر از IgM) و دارای

در حدود ۴۳ سال قبل ایمونوگلوبولین عضلانی را برای اولین بار به منظور پیش‌گیری و درمان بیماری‌های ویروسی و سندرم‌های اولیه‌ی نقص ایمنی به کار بردند. در اوایل دهه ۱۹۸۰ تهیه و تولید فراورده‌های مناسب وریدی ایمونوگلوبولین به کاربرد وسیع‌تر درمانی و به کارگیری مقادیر خیلی بالای این فراورده در درمان برخی از بیماری‌ها منجر شد (۱). ایمونوگلوبولین‌های وریدی از تعدادی مولکول ویژه ایمونوگلوبولینی تشکیل شده‌اند و به عنوان جزیی از پاسخ هماهنگ شده ایمنی از لنفوسیت‌های

مؤلف مسوول: دکتر عباس راثی - تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، مجتمع بیمارستانی حضرت رسول اکرم (ص)، بخش پوست.

پست الکترونیک: akhatami@razi.tums.ac.ir

عمدتاً از طریق قسمت ثابت FC و مکان‌های متغیر (V regions) بروز می‌دهند (۱).

مکان F(ab): این قسمت مکان اتصال آنتی‌ژن است و هر F(ab) فقط یک مکان اتصال آنتی‌ژنی دارد. هترودیمری است که در آن زنجیره‌های سبک سالم توسط باندهای دی سولفیدی با پیوند کووالانسی به زنجیره‌های سنگین متصل شده‌اند (۴). این قسمت ویژگی آنتی‌ژنی هر مولکول را نشان می‌دهد ولی قادر به فعال کردن کمپلمان یا گیرنده‌های FC لکوسیتی نیست (۴). این مکان که قسمت‌های متغیر مولکول را تشکیل می‌دهد سبب می‌شود هر مولکول ناحیه‌ی ویژه‌ای به نام idio type داشته باشد (۳). هر گونه ایمونوگلوبولینی که در مقابل آنتی‌ژنی تولید می‌شود، idio type منحصر به فردی است و فقط برای میزبانی که آن را تولید کرده قدرت آنتی‌ژنیک دارد و همین امر سبب می‌شود که آن میزبان خاص، آنتی‌بادی ضد idio type اختصاصی تولید کند (۳). این فرآورده حاوی پادتن‌های ضد idio type است که می‌تواند فعالیت اتوآنتی‌بادی‌ها را مهار کنند (۵).

مکانیسم عمل

مکانیسمی که این دارو وسیله آن، قدرت ضد التهابی خود را اعمال می‌کند به درستی معلوم نیست. نقش‌های گوناگونی در مورد تأثیرهای درمانی آن فرض شده ولی هیچ کدام به تنهایی قادر به توجیه تمام اعمال آن نیستند و هیچ یک اهمیت غالبی بر دیگری ندارند. لذا به نظر می‌رسد در مورد اثرهای درمانی این فرآورده بیش از یک مکانیسم دخالت داشته باشد. امکان دارد فرآورده مزبور در بیماری‌های مختلف با مکانیسم‌های متفاوتی اثر کند و ضمناً ممکن است در مراحل مختلف یک بیماری نیز اثرات متفاوتی داشته باشد (۶). قدرت تنظیم‌ایمنی این فرآورده به هر دو مکان‌های FC و V پادتن‌های تزریق شده بستگی دارد.

چهار زیرگروه با ویژگی‌های عملکردی اختصاصی است که قدرت فعال کردن کمپلمان آن‌ها نیز به این ترتیب $IgG3 > IgG1 > IgG2$ می‌باشد و چنانچه مشاهده می‌شود $IgG4$ قادر به فعال کردن این مسیر نیست (۳).

ساختمان

هر مولکول ایمونوگلوبولین از ۴ زیر واحد پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود که در آن هر دو زنجیره‌ی سنگین همسان با یکی از زنجیره‌های سبک همسان جفت شده است و هر مولکول به وسیله پیوندهای دی سولفیدی، محکم و پایدار شده است. هر قسمت مولکول، عملکرد بیولوژیکی به خصوصی دارد. در روی زنجیره‌های سبک و سنگین تعدادی نقاط ثابت و متغیر (variable) وجود دارد. از ادغام مکان‌های متغیر زنجیره‌های جفت شده‌ی سبک و سنگین، مکان‌های اتصال آنتی‌ژن به وجود می‌آید. مکان‌های ثابت مولکول که قسمت بنیادی آن را تشکیل می‌دهد میانجی برخی عملکردهای عمومی ایمونوگلوبولین هستند (۳).

مکان (crystallizable) Fc: این مکان که قسمت

ثابت مولکول را تشکیل می‌دهد به انتهای کربوکسیل مولکول نزدیک است و یک دایمر همسان از زنجیره‌های سنگین است که به وسیله باندهای دی سولفیدی به هم اتصال دارند. این قسمت به آنتی‌ژن وصل نمی‌شود (۴) ولی از جهت اتصال به کمپلمان و فعال ساختن مسیر معمولی آن ارزش و اهمیت دارد زیرا هم قادر به ایجاد واسطه‌های التهابی است و هم با میانجی‌گری کمپلمان به غشای سلول هدف آسیب می‌رساند (۳). از طرف دیگر این قسمت IgG به اجزای کمپلمان متصل می‌شود و می‌تواند از رسوب کردن C3 فعال شده و تولید شدن کمپلکس حمله‌کننده به غشا جلوگیری کند (۵). دزهای بالای وریدی ایمونوگلوبولین‌ها خواص متعدد تقویت‌ایمنی خودشان را

البته این مکانیسم‌های عمل فرضی دقیقاً انحصاری نیستند بلکه ممکن است همراه و همگام با یکدیگر عمل کنند.

عوارض

فرآورده‌های ایمونو گلوبولینی معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند. عوارض این روش درمانی عموماً خفیف و خود محدود است و روی هم رفته عوارض مصرف طولانی مدت آن که نیاز به درمان‌های طبی داشته باشد در مقایسه با روش‌های دیگر درمانی بسیار اندک است. شایع‌ترین عوارض آن عبارت هستند از: سردرد، تهوع و واکنش‌های حساسیتی که این‌ها نیز زود گذرند (۹).

مهم‌ترین عوارض این روش درمانی عبارتند از:

۱- علایم وازوموتور: سردرد، لرز، تهوع، میالژی، فلاشینگ پوستی، تغییرات فشار خون، تاکیکاردی، احساس تنگی در قفسه سینه و خس‌خس. این علایم اغلب اوقات در همان یک ساعت اول پس از تزریق بروز می‌کنند. علت این علایم احتمالاً تجمع ایمونو گلوبولین‌ها، تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و فعال شدن کمپلمان هستند و با قطع مصرف آن‌ها یا با کاهش سرعت تزریق به سرعت از بین می‌روند (۱۰، ۱۱).

۲- واکنش‌های شدید آنافیلاکتیک (آنافیلاکسی) به خصوص در افراد مبتلا به کمبود مادرزادی IgA: در هر ۷۰۰ فرد سالم یک مورد کمبود IgA وجود دارد ولی در افراد دچار بیماری‌های اتوایمون این اختلال با شیوع بیش‌تری دیده می‌شود. این عوارض را می‌توان با کاهش سرعت یا حجم دارو کم‌تر کرد. و همچنین می‌توان با تجویز هیدروکورتیزون و آنتی هیستامین‌ها حدود نیم ساعت قبل از تزریق این فرآورده از واکنش‌های شدید تکراری پیش‌گیری کرد (۱۲، ۷).

۳- عوارض ترومبومبولیک: آمبولی ریه، انفارکتوس میوکارد، ترومبوز وریدهای عمقی، انسداد ورید مرکزی

مکانیسم‌های عمل فرضی این فرآورده عبارتند از:

۱- مهار کمپلمان و مهار آسیب‌های ناشی شده از میانجیگری کمپلمان: با این عمل رسوب کمپلکس‌های C3b و C5b در عروق کوچک کاهش می‌یابد.

۲- انسداد گیرنده‌های Fc روی ماکروفاژها و سلول‌های B و T

۳- مهار عملکرد و تولید سیتوکاین از ماکروفاژها و سلول‌های T

۴- ایجاد تغییرات در فعالیت عملکردی سلول‌های T

۵- حل کردن ایمون کمپلکس‌های در گردش و رسوب کرده در بافت‌ها

۶- کاهش IL-6، IL-4، IL-1 و TNF- α و

افزایش IL-1ra و IL-10، TGF- β

۷- اثرات تنظیم کننده بر پاسخ‌های ایمنی

۸- خنثی سازی سوپرا آنتی‌ژن‌ها (عوامل پاتوژنی که ریشه بیماری‌های اتوایمون هستند). به نظر می‌رسد قدرت ضد عفونت این درمان به اتصال اختصاصی مکان F(ab) آن به آنتی‌ژن‌های میکروبی، مربوط باشد.

۹- مولکول‌های محلول موجود در سطح سلول‌ها از یک طرف با ممانعت از تعامل بین مولکول‌های HLA کلاس II و CD4 روی سلول‌های T و از طرف دیگر با ممانعت از تعامل بین مولکول‌های HLA کلاس I و CD8 روی سلول‌های T سیتوتوکسیک در ارابه آنتی‌ژن‌ها ایجاد اختلال می‌کنند.

۱۰- تنظیم شبکه‌های idiotype از طریق پادتن‌های ضد idiotype (سرکوب پادتن‌های خودی با روش Anti-idiotype) حاوی پادتن‌های طبیعی anti-idiotype است که این‌ها نیز قادر هستند اتو آنتی‌بادی‌ها را خنثی کنند و در نهایت سبب تغییر در تولید سیتوکاین‌ها شوند (۱۳، ۷، ۸).

می‌تواند از خطر نارسایی کلیوی بکاهد. البته نارسایی حاد کلیوی ایجاد شده عموماً برگشت پذیر است (۱۱، ۱۰، ۸، ۱).

۶- عوارض خونی (همولیز): در تعداد قلیلی از افرادی که اتوانتی بادی‌های ضد آنتی ژن‌های گروه خونی ABO و سیستم Rh داشته‌اند با مصرف این فرآورده عوارض خونی با علائم بالینی همولیز گزارش شد. آنمی همولیتیک کومبس مثبت نیز به ندرت گزارش شده است (۱۲، ۱۱).

۷- عوارض عصبی: عوارض عصبی با این فرآورده کم گزارش شده (۱۱٪) و شایع‌ترین عارضه عصبی گزارش شده، مننژیت آسپتیک است. این عارضه در افرادی که سابقه میگرن دارند شایع‌تر است و معمولاً در خلال یک هفته بعد از مصرف این فرآورده بوجود می‌آید (۸، ۷، ۱).

۸- عوارض جلدی: می‌تواند به شکل پتشی، خارش، کهیر، بثورات لیکنوید، واکنش‌های آگزمایی، آلورپسی و واسکولیت لکوسیتو کلاستیک تظاهر کند یا به صورت عوارض مکان تزریق (اریتم، واکنش‌های آگزمایی، فلیت) ظاهر شود (۱۰، ۸).

۹- انتقال بیماری‌های ویروسی.

به طور کلی از نظیر زمانی نیز عوارض این فرآورده را می‌توان به اشکال زیر تقسیم بندی کرد:

۱- زودرس و فوری (واکنش‌های آنافیلاکتوئید): عوارضی چون سردرد، پشت درد، تهوع، لرز، فلاشینگ، تب، افت فشار خون، میالژی، استفراغ در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه اول بروز می‌کنند. این عوارض را می‌توان با کاهش سرعت یا حجم دارو کم‌تر کرد. واکنش‌های شدید تکراری را نیز می‌توان با تجویز هیدروکورتیزون و آنتی هیستامین‌ها حدود نیم ساعت قبل از تزریق این فرآورده پیش‌گیری و درمان کرد.

۲- تأخیری (ساعت‌ها تا روزهای بعد): شامل عوارض عصبی به خصوص مننژیت آسپتیک در افراد مبتلا به میگرن است.

شبکیه. مکانیسم احتمالی ترومبوآمبولی یا به علت افزایش ویسکوزیته سرم یا به علت ازدیاد چسبندگی پلاکت‌ها است که این هم می‌تواند معلول تزریق سریع مقادیر زیاد این فرآورده باشد. البته عوامل خطر ساز دیگر در چنین مواردی عبارت هستند از: سابقه سکنه قلبی، پرفشاری خون، ترومبوز، سن بالا و کم بودن تحرک (۱۰، ۳).

۴- عوارض قلبی عروقی: در بیماران قلبی عروقی و افراد مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی، درمان با مقادیر بالای این فرآورده - احتمالاً به علت زیادی ورود مایع‌ها به بدن و احتباس آن یا به هم خوردن تعادل الکترولیتی - می‌تواند به افزایش فشارخون یا نارسایی قلبی منجر شود. لذا بیماران مبتلا به امراض قلبی بایستی در خلال درمان با این ترکیب به طور مرتب تحت نظر باشند (۱۰، ۸).

۵- نارسایی کلیوی (osmotic nephrosis): در جریان مصرف این فرآورده، موارد کمی از بروز نارسایی حاد کلیوی نیز گزارش شده است که بیوپسی کلیه آسیب دیده در چنین مواردی، آسیب اسموتیک توبول‌های پروگزیمال کلیه را نشان داده است. معذالک در بیشتر این قبیل موارد از فرآورده‌های حاوی سوکروز استفاده شده که به نظر می‌رسد همین ماده سبب آزرده‌گی کلیوی بوده است (البته برای پایدارتر کردن فرآورده‌های ایمونوگلوبولین از مواد قندی نظیر: سوکروز، مالتوز و گلوکز استفاده می‌کنند). در چنین مواردی سایر عوامل خطر ساز نارسایی حاد کلیوی عبارت هستند از: سابقه نارسایی کلیه، دیابت، سن بالای ۶۵ سال، سپسیس، پاراپروتئینمی، مصرف هم‌زمان داروهای نفروتوکسیک، هیپوولمی، دهیدراتاسیون و کرایوگلوبولینمی. برای کاهش خطر نارسایی حاد کلیوی باید پیش از شروع مصرف این فرآورده تدابیر پیش‌تری به کار گرفته و هیدراتاسیون کافی انجام بگیرد و از دزهای پیشنهادی نیز تجاوز نشود. به طور کلی کاهش دز فرآورده، غلظت یا سرعت تزریق آن

واکسن‌های زنده خوراکی فلج اطفال، تب زرد و واکسن سه گانه هم‌زمان کرد(۸).

۵- هم‌زمان با فرآورده‌های دیگر خونی مصرف نشود(۱۰).

۶- در بیمارانی که سابقه‌ی گاماپاتی دارند با احتیاط مصرف شود(۱۰).

۷- بر طبق تقسیم‌بندی FDA، این فرآورده برای دوران حاملگی در دسته‌ی داروهای گروه C قرار دارد(۸).

موارد مصرف

به علت وجود تعداد زیادی اختلال اتوایمون و التهابی در درماتولوژی در حال حاضر گزارش‌های مربوط به کاربرد این فرآورده در حال افزایش است. این روش درمانی را اخیراً در بیماری‌های زیر که در مقابل سایر درمان‌ها مقاوم بوده‌اند مؤثر دانسته‌اند:

درماتومیوزیت، درماتیت آتوپیک، لوپوس اریتماتوسیتیک، بیماری‌های بافت همبندی، بیماری تاولی خطی (linear IgA bullous dermatosis)، اسکرومیگروم، سندرم استیونس جانسون، پمفیگوئید تاولی، اپیدرمولیز تاولی اکتسابی، نکروولیز سمی (توکسیک) اپیدرم، پمفیگوس و لگاریس، پمفیگوس فولیاسه، پمفیگوئید سیکاتریسیل، پمفیگوئید بارداری، پیودرماگانگرنوزوم، واسکولیت سیستمیک، لوپوس اریتماتونوزادان، پیتیریازیس روبرایلاریس، اسکروز سیستمیک پیشرونده، سندرم هایپرانوزینوفیلیک، آسم آلرژیک، بیماری پیوند علیه میزبان (graft versus host disease [GVHD])، سندرم آنتی بادی ضد فسفولیپید، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP])، سندرم کاواساکی(۸،۱۱).

۳- دیررس (هفته‌ها تا سال‌ها بعد): شامل هپاتیت، ایدز و سیفلیس هستند. البته با توجه به این که نخستین مرحله در تولید و ساختن این فرآورده به کارگیری پرسپیتاسیون با اتانول سرد است - که در این فرآیند رتروویرس‌ها و احتمالاً بسیاری دیگر از ویروس‌های منتقل شونده توسط خون کشته می‌شوند - لذا در فرآورده‌های جدیدتر به دلیل پیدایش روش‌های بدیع تخلیص و غیرفعال‌سازی ویروسی، احتمال انتقال ویروس هپاتیت و ایدز وجود ندارد.

موارد احتیاط و منع مصرف

۱- کمتر اندیکاسیون‌های مطلق مصرف این فرآورده عبارتند از: سابقه واکنش شدید در برابر این فرآورده و کمبود IgA یا وجود پادتن‌های ضد IgA (۱۰). با توجه به این که تا ۴۰٪ افراد مبتلای کمبود IgA دارای پادتن‌های ضد IgA هستند و اکثر اقسام تجاری این فرآورده نیز مقادیر کمی IgA دارند، لذا تزریق این فرآورده در چنین افرادی سبب پیدایش پادتن‌های IgG در مقابل IgA تزریق شده می‌شود و با ایجاد ایمون کمپلکس می‌تواند به بروز واکنش‌هایی شبیه بیماری سرم یا حتی آنافیلاکسی منجر شود(۸،۱۳).

۲- نباید به بیمارانی تجویز شود که سابقه حساسیت در مقابل ایمونوگلوبولین دارند (۸).

۳- این فرآورده ممکن است حاوی موادی چون مالتوز، سوکروز، تیمروسال بوده و بیمار نباید به این مواد حساسیت داشته باشد.

۴- به علت این که این فرآورده پادتن‌هایی دارد که می‌تواند با واکسن‌های محتوی ویروس زنده تعامل ایجاد کند لذا از ۱۴ روز قبل تا ۳ ماه بعد از تزریق آن نباید واکسن‌های دارای ویروس زنده (سرخک، اوریون و سرخجه) را تلقیح کرد ولی می‌توان این فرآورده را با

اقدامات قبل از درمان

قبل از شروع درمان با این فرآورده بایستی بیماران را در زمینه‌ی موارد زیر بررسی و غربالگری و آزمایش‌های لازم را به صورت دوره‌ای تکرار کرد. ضمناً توصیه می‌شود راهنمای کارخانه‌ی سازنده‌ی هر فرآورده از نظر مقدار و طرز مصرف دارو دقیقاً اجرا، تا از عوارض نادر و شدید دارو پیش‌گیری شود:

۱- شمارش کامل خون

۲- انجام تست‌های کارکرد کلیوی برای پی بردن به بیماری‌های کلیوی

۳- انجام تست‌های کبدی برای پی بردن به بیماری‌های کبدی

۴- اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های سرم برای پی بردن به کمبود IgA

۵- انجام تست فاکتور روماتوئید و بررسی کرایوگلوبولین‌ها برای پی بردن به کرایوگلوبولینمی (زیرا افراد مبتلای کرایوگلوبولینمی شانس بیش‌تری برای ابتلای به نارسایی حاد کلیوی را دارند).

۶- بررسی از نظر ایدز و هپاتیت A، B و C و سیفلیس (در مورد هر ویال نیز بهتر است نمونه مختصری از آن را نگه‌داری کرد تا در صورت بروز بعدی بیماری مسری بتوان آنرا مجدداً آزمایش و بررسی کرد).

۷- انجام کراس مچ برای پیش‌گیری از واکنش‌های آنافیلاکتیک و واکنش‌های با واسطه ایمنی

۸- مصرف ۵۰ میلی‌گرم دیفن‌هیدرامین و دو قرص ۳۲۵ میلی‌گرم استامینوفن نیم ساعت قبل از هر بار تزریق (۸)

اقدامات حین درمان

۱- کنترل علائم حیاتی بیمار هر نیم ساعت در خلال تزریق

۲- تحت نظر داشتن بیمار حداقل تا ۴۵ دقیقه بعد از اتمام هر تزریق

۳- کنترل دقیق و مداوم افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی از نظر افزایش فشار خون یا نارسایی احتقانی قلب

مزایا

۱- فرآورده‌ای است کاملاً مطمئن که FDA نیز فرآورده‌های جدیدتر را از نظر نبود عوامل عفونی همانند سایر فرآورده‌های خونی ضمانت می‌کند. در فرآورده‌های جدیدتر به علت پیدایش روش‌های بدیع تخلیص و غیرفعال سازی ویروسی احتمال انتقال ویروس هپاتیت و ایدز وجود ندارد.

۲- با سایر داروها تداخل دارویی ندارد.

۳- برای سرکوب ایمنی به مصرف هم‌زمان داروهای سیتوتوکسیک نیازی نیست.

۴- مقدار مصرف استروئید را می‌توان به تدریج هم‌زمان با مصرف این فرآورده کاهش داد.

۵- به شکل تک درمانی قابل مصرف است.

۶- نسبت به استروئیدهای سیستمیک امنیت بیش‌تری دارد (۱،۱۲).

طریقه مصرف

البته اگر چه هنوز هم در مورد طول مدت مصرف، دز، تکرار و نحوه‌ی مصرف این فرآورده روش استاندارد و وجود ندارد ولی به طور متعارف اکثراً از روش زیر استفاده می‌کنند. با توجه به این که نیمه عمر IgG این فرآورده حدود ۳ تا ۵ هفته است لذا این فرآورده تأثیری گذرا دارد و بایستی هر ماه یک بار تکرار شود. هر دوره درمانی در هر ماه ۳ تا ۵ روز متوالی است. مقدار کل ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو را به سه تا پنج قسمت مساوی تقسیم و هر روز یکی از این قسمت‌ها را به شکل

۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری کرد. به ترین فرآورده آن است که فاقد قند و دارای سدیم کم تر و اسمولالیتیه فیزیولوژیک باشد (۱۴، ۱۳).

بحث

با توجه به این که دارویی است بسیار گران قیمت و قدری دیر اثر، پیشنهاد می شود به عنوان خط اول درمانی به کار نرود. می دانیم که در بیماری های اتوایمون درمان های استاندارد با تعداد زیادی عوارض درازمدت و عوارض ناشی از مواد سرکوب گرایمنی همراه هستند لذا به کار گیری این فرآورده به عنوان درمان کمکی، هم می تواند به قطع تدریجی استروئیدها کمک کند و هم سبب کاهش و حتی قطع داروهای سرکوب گر ایمنی مازاد شود. پیشنهاد می شود با در نظر گرفتن شرایط زیر از این فرآورده استفاده شود.

- ۱- شکست درمان های رایج: بیماران مقاوم یا بیمارانی که به درمان های معمول با استروئیدها یا سایر داروهای کمکی جواب نمی دهند.
 - ۲- عوارض شدید درمان های رایج: در کسانی که با درمان های دیگر، دچار عوارض شدیدی می شوند به طوری که مجبور به قطع آن ها می شویم.
 - ۳- وجود کنترا اندیکاسیون برای درمان های رایج
 - ۴- وجود بیماری پیش رونده
- در خاتمه اگر چه دارویی است گران و هزینه ی درمان با این فرآورده برای یک فرد ۷۰ کیلو گرمی در هر ماه ۲۷۵,۰۰۰ ریال است (قیمت هر ویال ۵ گرمی ۲۷۵,۰۰۰ ریال است) ولی اگر هزینه ی روش های مرسوم درمانی را به اضافه هزینه هایی که برای درمان عوارض آن ها به کار گرفته می شود همراه هزینه هایی که برای بستری شدن طولانی مدت خرج می شود در نظر بگیریم در آن صورت هزینه هر دو روش معادل یکدیگر خواهد شد. با این که امروزه نقش و فواید IVIg در بیماری های اتوایمون و التهابی در حال افزایش است ولی هنوز هم کار آزمایی های

محلول ۵٪ تا ۱۰٪ در سرم فیزیولوژی در خلال ۴-۴/۵ ساعت به صورت وریدی آهسته تزریق می کنند (هر روز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی تزریق می شود). البته با توجه به این که اکثراً برای درمان بیماری ها به دزهای بالای این دارو نیاز است لذا با هر تزریق مقادیر بسیار زیادی مایع نیز تزریق می شود که این امر می تواند برای برخی از بیماران کاملاً خطر ساز باشد. در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی که به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۱ گرم دریافت می کند با فرآورده ۱۰٪ ۷۰۰ میلی لیتر و با فرآورده ۵٪ حدود ۱۴۰۰ میلی لیتر مایع نیاز است (۱۰، ۸).

طرز انتخاب نوع ایمونوگلوبولین

هفت نوع فرآورده ی این دارو در امریکا وجود دارد:

۱- N venoglobulin

۲- Venoglobulin-s

۳- Gamimmune

۴- Gammagard S/D

۵- Polygam S/D

۶- Iveegam

۷- Panglobulin or Sandoglobulin

تفاوت این فرآورده ها فقط از نظر فرآیند تولید، فرمولاسیون، غلظت محصول نهایی و بررسی از نظر امنیت و ویروسی است. در فرآیند تولید، تعداد گام های فرایند و زمان های فرآیند تفاوت دارد. به طور کلی زمان فرآیند تولید کوتاه تر، گام های پرسپیتاسیون کم تر و همچنین استفاده کم تر از آنزیم های پروتئولیتیک کم تر موجب می شود تعداد بیش تری مولکول های فعال از نظر بیولوژیک IgG در فرآورده موجود باشد. این فرآورده به دو صورت مایع و لیوفیلیزه وجود دارد که مصرف فرآورده های مایع، آسان تر است. نوع مایع آن را باید دور از نور و در شیشه های بی رنگ و نوع لیوفیلیزه را در درجه حرارت زیر

این فرآورده در هر بیماری خاص تعیین شود.

بالینی طولانی مدت و کنترل شده لازم است تا به طور دقیق، طول مدت مصرف، دزها، تکرار و نحوه‌ی مصرف

References

- 1-Rutter A, Luger TA. High dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1010-24.
- 2-Popovsky JL, Camisa C. New and emerging therapies for diseases of oral cavity. *Dermatol Clin* 2000; 18: 99-1.
- 3-Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of proposed mechanisms of action and therapeutic applications. *Dermatol Clin* 2000; 18: 447-57.
- 4-Heinzel FP. Antibodies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 45-50.
- 5-Dobson CM, Parslew RA, Evans S. Superficial granulomatous pyoderma treated with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 456-60.
- 6-Ahmed R. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679-90.
- 7-Ravat FE, Evans AV, Russell Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2002; 147: 166-69.
- 8-Dahl MV, Bridges AG. Intravenous immune globulin: Fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 775-83.
- 9-Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed R. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1158-62.
- 10-Katz KA, Hivnor CM, Geist DE, et al. Stroke and deep venous thrombosis complicating intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dermatol* 2003; 139: 991-94.
- 11-Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, Fierlbeck G. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 123-27.
- 12-Engineer L, Ahmed R. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: Analysis of current data. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 83-88.
- 13-Ahmed R, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1051-60.
- 14-Parfitt K. *Martindale: The complete Drug Reference*. 32th edition; 1999: 1522.