

راهنمای تشخیص و درمان عوارض پوستی داروها

تالیف:

دکتر شعله ابراهیم پور

متخصص داروسازی بالینی

زیر نظر:

دکتر خیراله غلامی

استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدرضا جوادی

استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران



فهرست

| | |
|----|--|
| ۵ | پیش‌گفتار..... |
| ۱۱ | فصل اول - مقدمه و کلیات عوارض جانبی ناشی از دارو |
| ۱۲ | عوارض پوستی ناشی از دارو |
| ۱۲ | طبقه‌بندی واکنش‌ها و عوارض دارویی |
| ۱۳ | طبقه‌بندی واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی |
| ۱۴ | مکانیسم واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی |
| ۱۴ | واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی آلرژیک |
| ۱۶ | واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی پسودوآلرژیک |
| ۱۷ | ریسک فاکتورهای واکنش آلرژیک دارویی |
| ۲۰ | مشخصات بالینی عوارض پوستی داروها..... |
| ۲۱ | فصل دوم - مروری بر عوارض پوستی ناشی از دارو |
| ۲۲ | Exanthematous (morbilliform or maculopapular) Reactions |
| ۲۲ | مفاهیم کلیدی..... |
| ۲۲ | تظاهرات بالینی..... |
| ۲۳ | عوامل مستعد کننده به واکنش‌های اگزانتوماتوز |
| ۲۴ | درمان |
| ۲۵ | کورتیکواستروئیدهای موضعی |
| ۲۷ | Urticaria and angioedema |
| ۲۷ | مفاهیم کلیدی..... |
| ۲۷ | تظاهرات بالینی..... |
| ۲۹ | درمان |
| ۳۲ | Cutaneous Small Vessel Vasculitis (CSVV) |
| ۳۲ | مفاهیم کلیدی..... |
| ۳۲ | تظاهرات بالینی..... |
| ۳۵ | تشخیص |
| ۳۵ | بیوپسی |
| ۳۷ | درمان |
| ۳۸ | Fixed Drug Eruption (FDE) |
| ۳۸ | مفاهیم کلیدی..... |
| ۳۸ | تظاهرات بالینی..... |
| ۴۰ | تشخیص |
| ۴۰ | تست‌های کمکی در تشخیص |
| ۴۱ | تست‌های تحریکی |
| ۴۲ | درمان |
| ۴۳ | Blister Drug Eruptions |
| ۴۳ | مفاهیم کلیدی..... |
| ۴۳ | تظاهرات بالینی..... |

| | | |
|----|-------|---|
| ۴۵ | | ارزیابی بالینی |
| ۴۶ | | ارزیابی تاول‌های ایجاد شده در اثر مصرف دارو |
| ۴۶ | | Pemphigus |
| ۴۷ | | Linear IgA disease |
| ۴۸ | | Pseudoporphyria |
| ۴۹ | | درمان |
| ۵۱ | | Erythroderma/Exfoliative Dermatitis |
| ۵۱ | | مفاهیم کلیدی |
| ۵۱ | | تظاهرات بالینی |
| ۵۳ | | تشخیص |
| ۵۴ | | معاینه فیزیکی |
| ۵۶ | | بیوپسی پوستی و بررسی‌های هیستوپاتولوژیک |
| ۵۶ | | تست‌های آزمایشگاهی |
| ۵۶ | | ضایعات با منشأ دارویی |
| ۵۷ | | درمان |
| ۵۸ | | Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN) |
| ۵۸ | | مفاهیم کلیدی |
| ۵۸ | | تظاهرات بالینی |
| ۵۹ | | اتیولوژی و ریسک فاکتورها |
| ۶۱ | | سیر بالینی عارضه |
| ۶۵ | | ارزیابی بیماران و تشخیص SJS/TEN |
| ۷۰ | | درمان |
| ۷۱ | | درمان‌های حمایتی |
| ۷۳ | | درمان دارویی |
| ۷۵ | | عوارض ماندگار ناشی از SJS/TEN |
| ۷۶ | | پرهیزهای دارویی بیماران در آینده |
| ۷۸ | | Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) |
| ۷۸ | | مفاهیم کلیدی |
| ۷۸ | | تظاهرات بالینی |
| ۷۹ | | اپیدمیولوژی |
| ۸۰ | | اتیولوژی و ریسک فاکتورها |
| ۸۱ | | پاتوژنز |
| ۸۲ | | علائم سیستمیک |
| ۸۲ | | اختلال در یافته‌های آزمایشگاهی |
| ۸۳ | | درگیری ارگان‌های داخلی |
| ۸۳ | | سیر بالینی |
| ۸۴ | | رویکرد بالینی در تشخیص DRESS |
| ۸۶ | | تشخیص‌های افتراقی DRESS |

| | |
|-----|--|
| ۸۸ | درمان |
| ۸۹ | پایش بیماران |
| ۸۹ | پروگنوز بیماری |
| ۸۹ | پیشگیری |
| ۹۰ | Lichenoid Drug Eruption |
| ۹۰ | مفاهیم کلیدی |
| ۹۰ | تظاهرات بالینی |
| ۹۱ | اپیدمیولوژی |
| ۹۱ | اتیولوژی |
| ۹۵ | سیر بالینی |
| ۹۵ | پاتولوژی |
| ۹۵ | بررسی ایمنوفلورسنس مستقیم |
| ۹۵ | بررسی ایمونوهیستوکیمال |
| ۹۵ | تشخیص |
| ۹۶ | تشخیص افتراقی lichen planus از ضایعات لیکنوئیدی ناشی از دارو |
| ۹۷ | درمان |
| ۹۸ | Durg Induced Lupus |
| ۹۸ | مفاهیم کلیدی |
| ۹۸ | اپیدمیولوژی |
| ۹۹ | تظاهرات بالینی |
| ۱۰۲ | Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (SCLE) |
| ۱۰۳ | Discoid Lupus Erythematosus (DLE) |
| ۱۰۴ | پاتوژنز |
| ۱۰۵ | تشخیص |
| ۱۰۶ | ارزیابی‌های تشخیصی |
| ۱۰۶ | تشخیص‌های افتراقی |
| ۱۰۸ | درمان |
| ۱۰۹ | پروگنوز |
| ۱۰۹ | مصرف داروهای ایجاد کننده لوپوس دارویی در افراد مبتلا به SLE ایدیوپاتیک |
| ۱۱۰ | Drug Induced Photosensitivity |
| ۱۱۰ | مفاهیم کلیدی |
| ۱۱۰ | تظاهرات بالینی |
| ۱۱۱ | واکنش فتوتوکسیک |
| ۱۱۲ | واکنش‌های فتوآلرژیک |
| ۱۱۳ | درمان |
| ۱۱۴ | Acneiform Eruptions |
| ۱۱۴ | مفاهیم کلیدی |
| ۱۱۴ | تظاهرات بالینی |

| | |
|-----|--|
| ۱۱۵ | درمان |
| ۱۱۷ |Psoriasis and Psoriasiform Eruption |
| ۱۱۷ | مفاهیم کلیدی |
| ۱۱۷ | تظاهرات بالینی |
| ۱۱۹ | Drug Induced Alopecia |
| ۱۲۱ | Drug Induced Nail Abnormality |
| ۱۲۳ | Pigmentary Disorders |
| ۱۲۴ | درمان |

فصل ۳ رویکرد کلی به واکنش حساسیت دارویی ۱۲۵

| | |
|-----|--|
| ۱۲۶ | رویکردهای مواجهه با بیمار مبتلا به واکنش‌های آلرژیک دارویی |
| ۱۲۷ | شناسایی دارویی دخیل در عارضه |
| ۱۲۷ | بررسی واکنش آلرژی دارویی فعلی |
| ۱۲۷ | بررسی سوابق قبلی آلرژی دارویی |
| ۱۲۸ | محدودیت‌های بررسی داروی عامل بر اساس سوابق بالینی بیمار |
| ۱۲۹ | تست‌های تکمیلی |
| ۱۲۹ | تست‌ها در واکنش‌های تیپ I |
| ۱۳۲ | تست‌ها در واکنش‌های تیپ IV |
| ۱۳۳ | Patch testing |
| ۱۳۴ | Intradermal testing with delayed read out |
| ۱۳۴ | تست‌ها در واکنش تیپ II و III |
| ۱۳۵ | رویکرد درمانی به بیمارانی با سابقه حساسیت دارویی اثبات نشده |
| ۱۳۵ | Graded challenge |
| ۱۳۸ | گزینه‌های درمانی برای بیماران با سابقه حساسیت دارویی اثبات شده |
| ۱۴۰ | تکنیک انجام حساسیت‌زدایی |
| ۱۴۴ | درمان و مدیریت بیمارانی که مستعد به واکنش‌های آلرژیک دارویی هستند |
| ۱۴۵ | رویکرد مناسب جهت شروع داروهای جدید در بیماران با حساسیت دارویی اثبات شده |
| ۱۴۶ | رویکرد کلی در مواجهه با واکنش‌های پوستی ناشی از مصرف دارو |

ضمائم ۱۵۱

| | |
|-----|---|
| ۱۴۹ | ضمیمه ۱- اصطلاحات توصیفی پایه در ضایعات پوستی |
| ۱۵۱ | ضمیمه ۲- الگوریتم ALDEN جهت بررسی داروی دخیل در ایجاد عارضه SJS/TEN |
| ۱۵۳ | ضمیمه ۳- معیار SCORTEN جهت بررسی شدت درگیری و پروگنوز بیماران در SJS/TEN |
| ۱۵۴ | ضمیمه ۴- معیار RegiSCAR جهت تشخیص DRESS |
| ۱۵۵ | ضمیمه ۵- معیار Japanese group جهت تشخیص DRESS |
| ۱۵۶ | ضمیمه ۶- معیار Kardaun جهت تشخیص DRESS |
| ۱۵۷ | ضمیمه ۷- پروتکل حساسیت‌زدایی ۱۲ مرحله‌ای برای داروی infliximab وریدی |
| ۱۵۹ | ضمیمه ۸- پروتکل حساسیت‌زدایی ۱۲ مرحله‌ای برای سفتازیدیم |
| ۱۶۱ | ضمیمه ۹- پروتکل حساسیت‌زدایی ۱۶ مرحله‌ای برای سفپیم |
| ۱۶۳ | ضمیمه ۱۰- ارزیابی شدت سمیت کوتریموکسازول در بالغین و نوجوانان |
| ۱۶۴ | ضمیمه ۱۱- پروتکل حساسیت‌زدایی کوتریموکسازول برای بالغین و نوجوانان به صورت خوراکی |



شکل ۲- راش های ماکولوپاپولار منتشر در ضایعات اگزانتوماتوز

عوامل مستعد کننده به واکنش های اگزانتوماتوز

- عوامل ژنتیکی: وجود یک سری HLA خاص از جمله HLA-B*1502، HLA-B*5801 یا HLA-B*5701 می تواند ریسک ابتلا به یک سری از واکنش های اگزانتوماتوز (مانند SJS/TEN) را در بیماران مصرف کننده داروهای ضد تشنج آروماتیک، کوتریموکسازول یا آباکاویر^۱ افزایش دهد.
- بیماری ها و اختلالات زمینه ای: ابتلا به یک سری از بیماری ها با مکانیسم تغییر در متابولیسم داروها یا دگرگونی در پاسخ ایمنولوژیک بدن می تواند افراد را به واکنش های آلرژیک دارویی حساس تر کند. به عنوان مثال عفونت های ویروسی شامل Epstein-Barr virus، Cytomegalovirus و Human herpesviruses ریسک ابتلا به عوارض پوستی ناشی از داروها را افزایش می دهند. وجود نقص در سیستم ایمنی به صورت مادرزادی یا اکتسابی (به عنوان مثال بیماران مبتلا به ایدز، سیستمیک فیبروزیس یا بیماری های اتوایمیون) ریسک بروز ضایعات اگزانتوماتوز را افزایش می دهد.
- مصرف داروهای همزمان: مصرف لاموتریژین توأم با والپروات ریسک ایجاد ضایعات را با مکانیسم نامشخص افزایش می دهد.

1- Abacavir

درمان

داروهای مختلفی می‌توانند عوارض اگزانتوماتوز ایجاد کنند اما شیوع این عارضه با داروهای آلوپورینول، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد تشنج بیشتر است. جدول ۱ داروهای رایج در ایجاد عارضه اگزانتوماتوز را نشان می‌دهد. اگر عامل ایجاد کننده مشخص باشد، باید دارو را قطع کرد و روند بهبودی علائم معمولاً طی ۳-۲ روز بعد از قطع دارو آغاز می‌شود. درمان‌ها در این زمینه حمایتی بوده و در جهت رفع علائم صورت می‌گیرد. در زمینه انتخاب درمان مناسب مطالعات گسترده‌ای وجود ندارد و درمان معمولاً بر پایه تجربیات بالینی صورت می‌گیرد. آنتی‌هیستامین‌هایی مانند دیفن هیدرامین، هیدروکسی‌زین و ستیریزین (جدول ۲) و استروئیدهای موضعی قوی^۱ (جدول ۳) جهت بهبود خارش مورد استفاده قرار می‌گیرند.

جدول ۱- داروهای رایج در ایجاد عوارض اگزانتوماتوز

| داروهای ضد صرع | باربیتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین |
|-------------------------------|---|
| داروهای پایین آورنده فشار خون | کاپتوپریل، فوروسماید، تiazیدها |
| آنتی‌بیوتیک‌ها و ضد قارچ‌ها | سفالوسپورین، کلرامفنیکل، اریترومایسین، جنتامایسین، نیتروفوراتوئین، پنی‌سیلین‌ها، سولفانامیدها، آمفوتریسین |
| موارد متفرقه | آلوپورینول |

جدول ۲- راهنمای تجویز آنتی‌هیستامین‌های خوراکی

| | |
|---------------------------|--|
| آنتی‌هیستامین‌های نسل اول | کلرفنیرامین ۴ میلی‌گرم هر ۴-۶ ساعت دیفن هیدرامین ۲۵-۵۰ میلی‌گرم هر ۴-۸ ساعت هیدروکسی‌زین ۲۵ میلی‌گرم هر ۶-۸ ساعت |
| آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم | ستیریزین ۱۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت فکسوفنادین ۶۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت یا ۱۸۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت لووستیریزین ۵ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت لوراتادین ۱۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت |

کورتیکواستروئیدهای موضعی

استروئیدها موضعی یا سیستمیک به طور گسترده‌ای در عوارض پوستی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند.

با توجه به تنوع فرآورده‌های موضعی کورتیکواستروئید در بازار دارویی (از لحاظ قدرت، شکل دارویی و کاربرد بالینی)، شناخت این فرآورده‌ها جهت انتخاب بهترین گزینه درمانی بسیار کمک کننده خواهد بود.

قدرت و کارایی کورتیکواستروئیدهای موضعی تحت تأثیر عوامل متعددی قرار می‌گیرد:

- نوع کورتیکواستروئید: به عنوان مثال قدرت بتامتازون و کلوبتازول < هیدروکورتیزون
- غلظت فرآورده: هرچه غلظت بالاتر باشد قدرت فرآورده بیشتر خواهد بود.
- نوع ملح: به عنوان مثال قدرت پماد بتامتازون پروپیونات ۰/۰۵ درصد < پماد بتامتازون والرات ۰/۱ درصد
- شکل دارویی: اثربخشی و قدرت پماد < لوسیون و کرم خواهد بود
- استفاده از پانسمان: قدرت فرآورده را با توجه به افزایش نفوذپذیری آن افزایش می‌دهد در تجویز این فرآورده‌ها، انتخاب فرمولاسیون مناسب باید بر اساس قدرت فرآورده، علائم، وسعت و محل درگیری صورت گیرد. به عنوان مثال به دلیل ضخیم بودن لایه شاخی پوست در کف دست و پا و کاهش نفوذپذیری دارو، استفاده از فرمولاسیون‌های با قدرت بالاتر توصیه می‌شود. از سوی دیگر در ناحیه ژنیتال و اطراف چشم استفاده از فرآورده‌های ملایم‌تر ارجحیت دارد. لازم به ذکر است با توجه به جذب سیستمیک فرآورده‌های موضعی، اگر وسعت محل درگیری زیاد باشد استفاده از فرآورده‌های ضعیف‌تر توصیه می‌گردد. یکی از عوامل تأثیرگذار در انتخاب دارو، شدت و وخامت عارضه است. واضح است که هر چه شدت علائم بیشتر باشد فرمولاسیون‌های قوی‌تر ارجحیت دارند. جدول ۵ خلاصه طبقه‌بندی شده‌ای از فرآورده‌های کورتیکواستروئید موضعی موجود در بازار دارویی ایران را با توجه به قدرت فرآورده‌ها نشان می‌دهد.

جدول ۳- مقایسه قدرت کورتیکواستروئیدهای موضعی

| درجه بندی قدرت | فراورده‌های کورتیکواستروئید موضعی |
|----------------------------------|---|
| کلاس ۱: فوق العاده قوی* | پماد بتامتازون دی پروپیونات ۰/۰۵ درصد پماد و کرم کلوتازول پروپیونات ۰/۰۵ درصد |
| کلاس ۲: قدرت بالا** | ژل و کرم بتامتازون دی پروپیونات ۰/۰۵ درصد |
| کلاس ۳: قدرت فوق متوسط† | پماد بتامتازون والرات ۰/۰۵ درصد پماد و کرم تریامسینولون استوناید ۰/۰۵ درصد |
| کلاس ۴: قدرت متوسط‡ | پماد فلوسینولون استوناید ۰/۰۲۵ درصد کرم مومتازون فورئات ۰/۱ درصد پماد تریامسینولون استوناید ۰/۱ درصد |
| کلاس ۵: قدرت کمتر از متوسط* | لوسیون و کرم بتامتازون والرات ۰/۱ درصد کرم فلوسینولون استوناید ۰/۰۲۵ درصد لوسیون و کرم تریامسینولون استوناید ۰/۱ درصد |
| کلاس ۶: ملایم* | لوسیون و کرم بتامتازون والرات ۰/۰۵ درصد |
| کلاس ۷: کمترین قدرت [¶] | کرم، پماد و لوسیون هیدروکورتیزون (۰/۵، ۱ و ۲/۵ درصد) |

* Superpotent

** Potent

† Upper Mid-strength

‡ Mid-strength

• Lower Mid-strength

♦ Mild

¶ Least Potent

Urticaria and angioedema

مفاهیم کلیدی

- ❖ دومین واکنش پوستی شایع ناشی از دارو بعد از واکنش‌های اگزانتوماتوز است.
- ❖ مشخصه بالینی کهیر، ضایعات چرخ مانند برجسته توأم با خارش است که مرکز این ضایعات بی‌رنگ بوده و اطراف آن اریتماتوز است.
- ❖ کهیر در ۵۰ درصد موارد با آنژیوادم همراه است.
- ❖ درمان کهیر شامل قطع داروی مسبب و استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها جهت کاهش خارش است.
- ❖ زمانی که کهیر توأم با آنافیلاکسی باشد یا آنژیوادم رخ داده باشد، اقدامات اورژانسی جهت درمان آنافیلاکسی باید صورت گیرد.

تظاهرات بالینی

کهیر دومین واکنش پوستی شایع ناشی از دارو است. این عارضه ممکن است طی اولین مواجهه یا طی مواجهات بعدی با دارو ایجاد شود. مشخصه بالینی کهیر، ضایعات چرخ مانند برجسته توأم با خارش است. قسمت مرکزی این ضایعات بی‌رنگ^۱ و اطراف آنها اریتماتوز و قرمز رنگ است (شکل ۳). این ضایعات ممکن است با هم ادغام شوند و ضایعات بزرگتری را ایجاد کنند یا حتی تغییر مکان بدهند اما در نهایت طی چند ساعت بهبود یافته و به ندرت بیش از ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. علائم سیستمیک مانند درگیری دستگاه گوارش (درد شدید شکم، تهوع و استفراغ) نیز ممکن است همزمان ایجاد شود. کهیر در واکنش‌های تیپ I و III عوارض افزایش حساسیت دارویی می‌تواند بروز کند اما در تیپ III به صورت تأخیری، همراه با تب و آلرژی بوده که در زمینه Serum Sickness رخ می‌دهد. طی مواجهه بعدی با داروی ایجاد کننده کهیر، عارضه ممکن است در طی چند دقیقه بروز کند.

کهیر در ۵۰ درصد موارد با آنژیوادم همراه است که به صورت تورم درم و بافت زیر پوستی خود را نشان می‌دهد. این عارضه معمولاً غیر متقارن^۲ و گاهی دردناک است.

1- Pale

2- Asymmetric



شکل ۳- تصاویر متعدد از بروز کهیر به دلیل واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی. A: ضایعات کهیر ممکن است به صورت اشکال نامنظم بروز کنند یا مانند تصویر F به صورت اشکال گرد منظم ظاهر شوند. C: بثورات کهیر به صورت ضایعات برجسته ظاهر می‌شوند اما بعد از مصرف آنتی‌هیستامین، مسطح می‌شوند. D: ضایعات ممکن است به هم متصل شده و ضایعات بزرگتری را ایجاد کنند یا مانند تصویر H به صورت بثورات کوچک ظاهر شوند. G: ضایعات می‌تواند یکنواخت باشد یا به اشکال مختلف ظاهر شده باشد. I: ضایعات ممکن است به صورت بثورات اریتماتوز یکپارچه بروز کنند که تشخیص آن در پوست‌های تیره‌تر بسیار دشوار خواهد بود.