

علل و انواع بالینی واکنش‌های دارویی ناخواسته پوستی در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان فرشچیان همدان در سال‌های ۸۷ و ۸۸

دکتر محمود فرشچیان^۱دکتر قاسم رحمت‌پور رکنی^۱دکتر مهناز شریفیان^۲

۱. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲. گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

زمینه و هدف: واکنش‌های دارویی ناخواسته یک پیامد اجتناب‌ناپذیر از درمان‌های دارویی می‌باشند که باعث مرگ و ناتوانی بیماران می‌گردد. واکنش‌های دارویی پوستی تقریباً در ۲-۳٪ از بیماران بستری در بیمارستان دیده شده ولی تنها ۲٪ آن‌ها شدید و کشنده می‌باشند. در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی دو ساله‌ی بیماران بستری و سرپایی مبتلا به واکنش‌های دارویی پوستی از نظر نوع تظاهرات بالینی، سن، جنس و نوع داروی مصرفی بپردازیم.

روش اجرا: این مطالعه، یک مطالعه‌ای مقطعی بود که بر روی ۳۰۸ بیمار با تشخیص واکنش‌های دارویی ناخواسته پوستی مراجعه‌کننده به بیمارستان فرشچیان همدان طی دو سال انجام شد. در ابتدا از کلیه‌ی بیماران مشکوک، شرح‌حال کامل بالینی و دارویی گرفته شد و سپس توسط متخصص پوست مجرب معاینه شده و ضایعات منطبق با اشکال بالینی قطعی واکنش‌های دارویی وارد مطالعه شدند. اطلاعات گردآوری شده وارد نرم‌افزار SPSS و داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمون t توصیف و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در بین ۳۰۸ بیمار واردشده در مطالعه ۱۱۴ بیمار مرد (۳۷٪) و ۱۹۴ بیمار خانم (۶۳٪) بودند، میانگین سنی مجموع شرکت‌کنندگان (میانگین \pm انحراف معیار) ۳۵/۳ \pm ۱۶/۸ سال بود. ۱۶۳ بیمار (۵۲/۹٪) مبتلا به کهیر حاد دارویی، ۵۷ بیمار (۱۸/۵٪) با بثورات ثابت دارویی و ۴۶ بیمار (۱۴/۹٪) مبتلا به بثورات اگزاتماتیک بودند. آنتی‌بیوتیک‌ها (۴۲/۷٪) و سپس داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (۱۶/۵٪) بیشترین داروی مصرفی در بیماران بوده است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد واکنش دارویی بیشتر در خانم‌ها رخ داده و آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه بتالاکتام‌ها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی شایع‌ترین داروهای ایجادکننده‌ی واکنش‌های دارویی ناخواسته پوستی می‌باشند. همچنین کهیر دارویی شایع‌ترین نوع بالینی واکنش دارویی بوده است. این یافته مغایر با سایر مقالات بوده است.

کلیدواژه‌ها: واکنش ناخواسته‌ی دارویی، کهیر حاد، بثورات اگزاتماتیک، بثورات ثابت دارویی

دریافت مقاله: ۹۰/۴/۱۴ پذیرش مقاله: ۹۰/۰۹/۷

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۴): ۲۱۵-۲۲۰

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر قاسم رحمت‌پور رکنی

همدان، بیمارستان فرشچیان، گروه پوست
پست الکترونیک:

dr.rokni@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

واکنش‌های دارویی تقریباً در ۲ تا ۳٪ از بیماران بستری در بیمارستان دیده شده ولی تنها ۲٪ آن‌ها شدید و کشنده می‌باشد^۱. همچنین حدود ۲٪ بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های پوست و حدود ۵٪ بیماران بستری در بخش پوست را شامل می‌شود. واکنش دارویی در زنان بیشتر از مردان دیده شده و با

واکنش‌های دارویی یک پیامد اجتناب‌ناپذیر از درمان‌های دارویی می‌باشند که باعث مرگ و ناتوانی در بیماران می‌گردد. شایع‌ترین عضوی که در آن واکنش دارویی اتفاق می‌افتد پوست می‌باشد^۱.

بالینی قطعی واکنش‌های دارویی وارد مطالعه شدند. ضمناً در مورد بیمارانی که ضایعات مشکوک به واکنش‌های دارویی داشتند، بیوپسی از ضایعات انجام و بررسی آسیب‌شناختی صورت گرفت و ضایعات منطبق با تشخیص آسیب‌شناختی وارد مطالعه شدند. همچنین وجود بیماری واضح پوستی دیگر و یا ضایعات دارای هم‌پوشانی تشخیصی با سایر بیماری‌ها، وجودنداشتن شرح‌حال دارویی واضح و انطباق‌نداشتن یافته‌های آسیب‌شناختی در موارد مشکوک به‌عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد. اطلاعات گردآوری شده با استفاده از نسخه‌ی ۱۵ آماره نرم‌افزار SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) شده و با به‌کارگیری روش‌های آمار توصیفی و آزمون t، توصیف و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در طی انجام مطالعه ۳۰۸ بیمار شامل ۱۱۴ بیمار مرد (۳۷٪) و ۱۹۴ بیمار خانم (۶۳٪) با تشخیص واکنش دارویی پوستی وارد مطالعه گردیدند. در مطالعه‌ی انجام‌شده، محدوده‌ی سنی بیماران از ۲ سال تا ۷۷ سال متغیر بوده است به‌طوری که میانگین سنی مجموع شرکت‌کنندگان (میانگین \pm انحراف معیار) ۳۵/۳ \pm ۱۶/۸ سال بود.

از مجموع بیمارانی که وارد مطالعه شدند، فقط ۲۰ بیمار (۶/۵٪) سابقه‌ی واکنش‌های دارویی در گذشته را ذکر می‌کردند و این مقدار در گروه بالینی بثورات ثابت دارویی بیشترین مقدار فراوانی را داشت. در گروه بالینی با تشخیص کهیر حاد، ۷۶ بیمار (۴۶/۶٪) استفاده از آنتی‌بیوتیک، ۴۵ بیمار (۲۷/۶٪) داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی رده‌ی non-steroidal anti-inflammatory drugs (NASID) (ایبوپروفن، مفنامیک‌اسید و غیره) و ۱۷ بیمار (۱۰/۴٪) مصرف استامینوفن‌کدئین را در سابقه‌ی دارویی خود ذکر نمودند. در ۶۷ بیمار با تشخیص بثورات اگزانتماطیک،

افزایش سن و افزایش تعداد داروی مصرفی، بیشتر رخ می‌دهد.^۳

آلرژی دارویی تقریباً ۱۰٪ موارد واکنش‌های دارویی را تشکیل می‌دهد درحالی که عدم تحمل دارویی (drug intolerance) ۹۰٪ علل آن را شامل می‌شود.^۴ واکنش‌های دارویی به اشکال بالینی مختلفی بروز می‌نمایند که عبارتند از بثورات ماکولوپاپولر، کهیر و آنژیوادم، آنافیلاکسی، بثورات ثابت دارویی، واکنش‌های فتوتوکسیک و فتوآلرژیک، اریتم مولتی‌فرم، سندرم استیونس‌جانسون (Stevens-Johnson syndrome [SJS])، نکرولیزیس توکسیک اپیدرمال (toxic epidermal necrolysis [TEN])، درماتیت اکسفولیاتیو، پوسچولوزاگزانتماطی جنرالیزه‌ی حاد (acute generalized exanthematous pustulosis [AGEP])، بیماری سرم و اریترودرمی می‌باشد.^{۵،۶} موارد شدید شامل آنژیوادم، آنافیلاکسی، سندرم استیونس‌جانسون و TEN ممکن است با مرگ‌ومیر همراه باشند، به‌طوری که خطر مرگ از ۵٪ برای AGEP تا ۲۵٪ برای TEN/SJS متغیر می‌باشد.^۷ در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی دو ساله‌ی بیماران بستری و سرپایی مبتلا به واکنش‌های دارویی پوستی از نظر نوع تظاهرات بالینی، سن، جنس و نوع داروی مصرفی بپردازیم.

روش اجرا

مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ای مقطعی بوده که روی ۳۰۸ بیمار با تشخیص قطعی واکنش‌های دارویی ناخواسته مراجعه‌کننده به بخش و درمانگاه پوست بیمارستان فرشچیان همدان طی سال‌های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ انجام شده است. در ابتدا از کلیه‌ی بیماران مراجعه‌کننده مشکوک به این ضایعات، شرح‌حال کامل بالینی و دارویی گرفته شد، و سپس توسط متخصص پوست مجرب معاینه شده و ضایعات منطبق با اشکال

بیشتر از مردان (۳۴/۵٪) رخ می‌دهد.^۹ این مورد با یافته‌های مطالعه‌ی ما مطابقت داشت.

در مطالعه‌ی حاضر واکنش دارویی ناخواسته در دهه‌های سنی ۳ و ۴ از بیشترین شیوع برخوردار بوده است، به طوری که ۴۰٪ بیماران در این دو دهه‌ی سنی قرار داشتند. در مطالعه‌ی که توسط Sushma و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر روی بیماران با واکنش دارویی انجام شد، بیشتر بیماران درگیر در دهه‌های ۳ و ۴ سنی بودند.^۶

در مطالعه‌ی حاضر، ۱۶۳ بیمار (۵۲/۹٪) مبتلا به کهیر حاد دارویی، ۵۷ بیمار (۱۸/۵٪) با بشورات ثابت دارویی و ۴۶ بیمار (۱۴/۹٪) با بشورات اگزانتما تیک وجود داشت که به ترتیب از شایع‌ترین تظاهرات بالینی بودند. هم‌چنین از مجموع داروهای مصرفی بیماران مورد مطالعه‌ی ما (۴۱۲ مورد در ۳۰۸ بیمار)، آنتی‌بیوتیک‌ها (۴۲/۷٪) شایع‌ترین داروی مصرفی در بیماران بوده است و سپس NSAIDها (۱۶/۵٪) از دیگر داروهای مصرفی شایع بوده‌اند. در مطالعه‌ی Souissi و همکاران در سال ۲۰۰۷ شایع‌ترین تظاهر بالینی واکنش‌های ناخواسته پوستی بشورات ماکولوپاپولر، کهیر حاد و سپس بشورات ثابت دارویی بوده است. هم‌چنین آن‌ها گزارش نمودند که آنتی‌بیوتیک‌ها و سپس NSAIDها شایع‌ترین داروی مسبب بیماری می‌باشند.^{۱۰} هم‌چنین در مطالعه‌ی Fiszenson و همکاران در سال ۲۰۰۳ در فرانسه شیوع انواع بالینی واکنش ناخواسته‌ی دارویی به ترتیب بشورات اگزانتما تیک ۵۷٪، کهیر ۱۵٪، اریترودرمی ۸٪، سندرم هایپرسنسیتیویته ۱۰٪، واسکولیت ۸٪ و SJS ۲٪ گزارش شد.^{۱۱} در مطالعه‌ی Kacalak و همکاران میزان بروز انواع بالینی بشورات اگزانتما تیک و کهیر دارویی به ترتیب ۴۲٪ و ۳۹/۱٪ بوده است و NSAIDها و به دنبال آن آنتی‌بیوتیک‌های آمینوپنی‌سیلین شایع‌ترین داروهای دخیل در بروز بیماری بودند^۹، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر شایع‌ترین نوع بالینی

مصرف آنتی‌بیوتیک در ۲۱ بیمار (۴۵/۶٪)، ضدتشنج‌ها در ۱۲ بیمار (۲۶٪) و NSAID در ۴ بیمار (۸/۶٪) مثبت بوده است. هم‌چنین از ۵۷ بیمار مبتلا به فرم بالینی بشورات دارویی ثابت، ۳۴ بیمار (۵۹/۶٪) سابقه‌ی مصرف کوتریموکسازول و ۹ بیمار (۱۵/۷٪) سابقه‌ی مصرف NSAID را در شرح حال ذکر نمودند. در ۷ بیمار با تشخیص قطعی اریتم مولتی‌فرم دارویی، مصرف کوتریموکسازول در دو بیمار مثبت بوده است. در طی مطالعه یک بیمار مبتلا با TEN داشتیم که سابقه‌ی مصرف آلپورینول را در شرح حال ذکر می‌کرد. فراوانی و درصد فراوانی انواع بالینی ضایعات ناشی از واکنش دارویی ناخواسته در جدول ۱ ارائه شده است.

بحث

Kacalak و همکارانش در مطالعه‌ی در سال ۲۰۰۸ که به بررسی واکنش‌های پوستی دارویی پرداختند، گزارش کردند که واکنش دارویی در زنان (۶۵/۵٪)

جدول ۱: فراوانی انواع بالینی ضایعات پوستی ناشی از واکنش دارویی ناخواسته در بیماران بیمارستان فرشچیان همدان در سال‌های ۸۷ و ۸۸

اشکال بالینی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی (%)
بشورات اگزانتما تیک	۴۶	۱۴/۹
کهیر حاد	۱۶۳	۵۲/۹
بشورات ثابت دارویی	۵۷	۱۸/۵
اریتم مولتی‌فرم	۷	۲/۳
SJS	۳	۱
TEN	۱	۰/۳
AGEP	۷	۲/۳
درماتیت اگسفالوئیتو	۲	۰/۶
واسکولیت	۷	۲/۳
آنژیوادم	۷	۲/۳
بیماری سرم	۳	۱
اریترودرمی	۴	۱/۳
درماتیت حساس به نور	۱	۰/۳
جمع	۳۰۸	۱۰۰

کوتریموکسازول بیشتر ضایعات در ناحیه‌ی تناسلی بود، به طوری که ۱۸ بیمار تنها ضایعه در ناحیه‌ی تناسلی داشت، یک بیمار فقط در لب ضایعه داشته و پنج بیمار هم در لب و هم در ناحیه‌ی تناسلی ضایعه داشتند و بقیه‌ی بیماران (۱۰ بیمار) در سایر نقاط بدن از جمله دست‌ها و پاها ضایعه داشتند. هم‌چنین در گروهی که NSAID مصرف کرده بودند، در یک بیمار ضایعه در لب، یک بیمار ضایعه در ناحیه‌ی تناسلی و در ۲ بیمار ضایعه هم در لب و هم در ژنیتال مشاهده گردید و ۵ بیمار باقی‌مانده در سایر مناطق بدن از جمله دست‌ها ضایعه داشتند. Justiniano و همکاران گزارش کردند که بیشتر ضایعات ناشی از کوتریموکسازول در ناحیه‌ی تناسلی دیده شده، در حالی که NSAIDها (ایبوپروفن) بیشتر باعث ایجاد ضایعه بر روی لب می‌شوند.^{۱۳}

نتایج مطالعه‌ی ما و مقایسه‌ی آن با سایر مطالعات نشان می‌دهد که آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه بتالاکتام‌ها و NSAIDها شایع‌ترین داروهای ایجادکننده‌ی واکنش‌های دارویی ناخواسته پوستی می‌باشند. در مطالعه‌ی ما، کهیر دارویی شایع‌ترین نوع بالینی درگیری در بیماران بود که این یافته مغایر با سایر مقالات بود. احتمال می‌رود این وضعیت به دلیل مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها و NSAIDها و یا عدم مراجعه بیماران با بثورات اگزانتماطیک به درمانگاه‌های پوست به دلیل خفیف بودن بیماری می‌باشد. در نهایت آن که مطالعات وسیع‌تر و با حجم نمونه‌ی بیشتر می‌تواند در دستیابی به آگاهی‌های بیشتر کمک‌کننده باشد.

واکنش دارویی، کهیر حاد بوده است که این یافته مغایر با مطالعات فوق می‌باشد. از مجموع بیماران مورد مطالعه، ۲۳۳ بیمار یک دارو (۷۵/۶٪ بیماران)، ۴۷ بیمار (۱۵/۲٪ بیماران) دو دارو و ۲۸ بیمار (۹/۲٪ بیماران) سه یا بیشتر از سه دارو مصرف نموده بودند. در مطالعه‌ی Gerson و همکاران روی ۸۲ بیمار با واکنش دارویی ناخواسته پوستی انجام گردید، در شرح حال دارویی ۵۶٪ بیماران فقط یک دارو، ۱۸٪ بیماران ۲ دارو، ۹٪ بیماران سه دارو و حدود ۱۷٪ بیماران ۴ یا بیشتر را ذکر نمودند.^{۱۲}

در مطالعه‌ی حاضر، آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (۶۰ مورد)، NSAIDها (۴۵ مورد)، استامینوفن‌کدئین (۱۷ مورد) و امپرازول (۶ مورد) به ترتیب شایع‌ترین داروهای ایجادکننده‌ی کهیر بودند. هم‌چنین در بیماران مبتلا به بثورات اگزانتماطیک، آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه سفالکسین، شایع‌ترین داروی مسبب بیماری بوده است و به دنبال آن داروهای ضد تشنج و NSAIDها از داروهای شایع ایجاد بیماری بودند. در مطالعه‌ی Justiniano و همکاران، آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها و کمتر سولفونامیدها و تتراسیکلین‌ها از داروهای شایع ایجاد کهیر بودند. هم‌چنین آنتی‌بیوتیک‌ها، باربیتورات‌ها و NSAIDها را از شایع‌ترین داروهای ایجادکننده‌ی بثورات اگزانتماطیک برشمردند.^{۱۳}

در مطالعه‌ی حاضر ۵۷ بیمار مبتلا به فرم بالینی بثورات ثابت دارویی بوده‌اند، کوتریموکسازول در ۳۴ بیمار (۵۹/۶٪) و NSAID در ۹ بیمار (۱۵/۷٪) در شرح حال بیماران مثبت بوده است. در بیماران گروه

References

1. Charli Joseph Y, Cruz Fuentes C, Orozco-Topete R. Incidence of adverse cutaneous drug reaction in Mexican sample. *J Eur Acad Derm Venereol* 2009; 23, 788-92.
2. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-81.

3. Pichler W, Yawalkor N, Britschgi M, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reaction. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 229-38
4. Shear NH, Knowles SR, Shapiro J. Cutaneous reaction to drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al (eds.). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008; p 355-62.
5. Breathnach SM. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p73.1-73.180.
6. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, et al. Cutaneous adverse cutaneous drug: a 9 year study. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 2005; 14: 567-70.
7. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicolog*, 2005; 209: 123-9.
8. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby-Elsevier; 2008: 301-20.
9. Kacalak RA, Klimowicz A, Bielecka GS, et al. Retrospective analysis of adverse cutaneous drug reactions in patients. *Ann Acad Med Stetin* 2008; 54: 52-8.
10. Souissi A, Fenniche S, Benmously R, et al. Study of the cutaneous drugs reactions in a teaching hospital in Tunis. *Tunis Med* 2007; 85: 1011-5.
11. Fiszenson A, Auzeur F, Mahe E, et al. A 6 month prospective survey of cutaneous drug reaction. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018-22.
12. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis J B. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 995-9.
13. Justiniano H, Berlinger RAC, Sanchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 352-69.

Causes and clinical forms of cutaneous adverse drug reactions in patients referred to Farshchian Hospital in Hamedan in 2008 and 2009

Mahmoud Farshchian, MD¹
Ghasem Rahmatpour Rokni, MD¹
Mahnaz Sharifian, MD²

1. Department of Dermatology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.
2. Department of Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Background and Aim: Adverse drug reactions are inevitable outcomes of drug therapy, which may cause mortality and morbidity for those whom are treated in this way. Cutaneous adverse drug reactions are observed in 2% to 3% of inpatients but only 2% of them are considered serious and may cause death. The aim of this study was to determine the cause and clinical forms of adverse drug reactions referred to department of dermatology.

Methods: This cross-sectional study that was done on patients with diagnosis of cutaneous adverse drug reactions in 2007 and 2009. All patients suspected with diagnosis of adverse drug reactions were examined by an experienced dermatologist for determination of different kinds of clinical manifestations.

Results: During the study period, 308 patients were recruited. Cutaneous adverse drug reactions were found to be more frequent in females (63%) than in males (37%). Betalactam antibiotics were found to be the most frequent cause of adverse cutaneous drug reactions (42.7%), followed by non-steroidal anti-inflammatory drugs (16.5%). Acute urticaria was the most frequent observed drug reaction (59.2%) followed by fixed drug eruption (18.5%) and maculopapular rashes (14.9%).

Conclusion: In this study adverse cutaneous drug reactions was mainly induced by betalactam antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The most common forms of cutaneous adverse drug reactions were found to be: acute urticaria, fixed drug eruption and maculopapular rashes.

Keywords: adverse drug reaction, acute urticaria, exantematic eruption, fixed drug eruption

Received: Jul 8, 2011 Accepted: Nov 28, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (4): 215-220

Corresponding Author:
Ghasem Rahmatpour Rokni, MD

Department of Dermatology, Farshchian Hospital, Hamedan, Iran.
Email: dr.rokni@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare