

Antihypertensives in dermatology Part II - Cutaneous adverse reactions to antihypertensives

خافضات الضغط في طب الجلد (الجزء الثاني) - التأثيرات الجانبية الجلدية لخافضات الضغط

د. محمود دلول*

Ranugha P, Betkerur JB. Antihypertensives in dermatology Part II - Cutaneous adverse reactions to antihypertensives. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2018;84:137-47

(تاريخ الإيداع 13 / 5 / 2018. قُبِلَ للنشر في 27 / 5 / 2018)

□ ملخص □

توصف خافضات الضغط بشكل متواتر، ويمكن أن تسبب تفاعلات جانبية جلدية. الحدوث الدقيق وتواتر هذه التفاعلات غير معروفين. تشارك خافضات ضغط متعددة في زيادة فعالية لعدد التفاعلات الجانبية الجلدية لها. من الضروري لطبيب الجلدية والطبيب المعالج الانتباه لهذا الطيف الواسع من خافضات الضغط المتوفرة، ونمط التفاعلات التي يمكن أن نتوقعها. يركز هذا المقال على التظاهرات السريرية المختلفة التي يمكن أن تنتم، أو تترافق مع خافضات الضغط. تمت مناقشة التشخيص والمعالجة بشكل مختصر.

نقاط مفتاحية: خافضات الضغط، تفاعلات دوائية جانبية جلدية، تفاعل دوائي حزازاني، طفح صدافي الشكل.

* أستاذ، كلية الطب البشري، جامعة طرطوس.

مقدمة:

تستخدم خافضات الضغط بشكل واسع لعلاج فرط التوتر بالإضافة لاستطبابات أخرى تشمل الشقيقة، والخاصة، والوعاؤومات الدموية وغيرها. التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية لها شائعة، ولكن الحدوث الدقيق وتواتره غير معروفين. وجد Turk *et al* أن هذه الأدوية تكون سبباً مهماً عند 8.5% من مرضى المشافي، ويسببها الصادات، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)، ومضادات الاختلاج [1]. وجد Upadhayai *et al* أن 2% من هؤلاء المرضى طوروا تفاعلات دوائية [2]. بينت المعلومات التي تم الحصول عليها من اللجنة الصحية الوطنية الدانماركية للتفاعلات الدوائية الجانبية أن 10-60% من هذه التفاعلات تكون جلدية [3]. يوجد نقص في المعطيات الشاملة لحدوث التفاعلات الجلدية وأنماطها المختلف، والتي تحدث مع خافضات الضغط الشائعة والحديثة. تم تجميع وتحليل قاعدة البيانات المنشورة، وتمت الإضاءة على دراسات حالات الشاهد والتحليل الما بعدي التي بينت ترافقاً واضحاً وهاماً للأدوية مع تفاعل دوائي جانبي جلدي.

تترافق بعض مجموعات خافضات الضغط مع تفاعلات خاصة.

1. مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين (ACE): يقدر الحدوث الكلي للتأثيرات الجانبية بحوالي 28%، نصفها جلدية. التأثيرات الجلدية الشائعة هي وذمة وعائية قد تكون مهددة للحياة، وحكة، وطفوح فقاعية، وشرى، وحساسية ضوئية، وتساقط شعر [4].
2. حاصرات قناة الكلس: التفاعلات الأكثر شيوعاً هي فرط تنسج اللثة (21%)، والبيغ (10%). وصفت تفاعلات أخرى تشمل توسع شعيرات على الوجه والجذع، وحساسية ضوئية، وبدء جديد للصداف (بالإضافة لتفاقم الموجود)، وطفوح فرقرية، وفقاعاني، وذأب حمامي جلدي تحت حاد، وتثدي، واحمرار أطراف مؤلم، وقرحات فموية. يمكن أن يكون تواتر هذه التفاعلات مرتفعاً حتى 48%. أكثر التفاعلات الخطيرة المرافقة هي انحلال البشرة النخري السمي بالديلتيازيم. تترافق متلازمة ستيفن-جونسن، والحمامى عديدة الأشكال، والتهاب الجلد التوسفي مع كل أدوية هذه المجموعة [5]. تحدث التفاعلات بشكل أكثر شيوعاً مع الديلتيازيم [6].
3. حاصرات بيتا: الآلية الواسمة المسؤولة لا تزال غامضة. يمكن أن تعود لحصار خلايا البشرة، ومستقبلات بيتا للخلايا للمفاوية أكثر منها آلية مناعية، أو أرجية، أو سمية [7]. تترافق حاصرات بيتا مع طفوح حزازانية الشكل، وأكزيمية، وصدافية الشكل [8].
4. المدرات: يمكن أن تسبب التيزازيدات حدوث التهاب أوعية، وتفاعل سمي ضوئي/أرجي، وحمامى عديدة الأشكال، وأكزما [3]. يمكن أن يسبب الفوروسيميد حدوث فقاعاني فقاعي بالإضافة لبرقرية كاذبة. توجد دراسات كثيرة على حدوث التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية الناجمة عن خافضات الضغط. بينت الدراسة الهندية أن حاصرات بيتا هي العامل الأكثر شيوعاً، يتلوها حاصرات قناة الكلس. وكانت أكثر النماذج المشاهدة شيوعاً هي الشرى، يتلوه الطفوح الدوائية الحزازانية [2]. في الدراسة الدانماركية سبب الأميلورايد والهيدروكلورتيازيم العدد الأعلى من التفاعلات الجلدية [3]. ذكرت التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية الشائعة والنادرة المسجلة مع خافضات الضغط في الجدول [1]. سناقش فيما يلي نماذج التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية.

البثار الطفحي المعمم الحاد Acute Generalized exanthematous pustulosis

يتميز بتطور سريع لبثرات غير جريبية، عقيمة، على قاعدة حمامية. يعود إلى الأدوية في معظم الحالات. تحدث إصابة جهازية مع قصور في الكبد والكلية أو الرئة في حوالي 20% من الحالات [9]. يحدث الطفح بعد تناول الدواء بـ 2-5 أيام. وعلى الرغم من أن الصادات هي السبب الأكثر شيوعاً، إلا أنه وصفت بضعة حالات مع الديلتيازيم [10] والتيرازوسين هيدروكلوريد [11]. في دراسة مراقبة بشاهد عالمية لتقييم عوامل الخطر تبين أن الديلتيازيم ترافق مع خطر أعلى كما الصادات [12]. اقترحت إصابة الخلايا التائية بتفاعلات اختبارات الرقعة الإيجابية للدواء المشكوك به [13،14]. وقف الدواء هو المعالجة الوحيدة الضرورية، مع العلم أننا قد نحتاج للستيروئيدات في بعض الحالات.

الجدول (1): التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية الشائعة والنادرة لخافضات الضغط

النادرة	الشائعة
• بثار طفحي معمم حاد	• وذمة وعائية
• ارتكاس أكزيمي	• طفوح فقاعية
• طفح حزازاني محدث بالدواء	- فقاع
• قرحات فموية وجلدية مخاطية	- فقاعاني فقاعي
• تفاعل دوائي مع ارتفاع حمضات وأعراض جهازية	- برفرية كاذبة
• حمامى عديدة الأشكال	• طفوح حزازانية
• حمامى حلقية نابذة	• فرط تصبغ بتوزع ضوئي وتوسع شعيرات
• طفوح خارجية	• حساسية ضوئية
• أحمرية جلدية	• طفح صدافي الشكل
• طفح دوائي ثابت	• لمفوما كاذبة
• نخالية وردية	• التهاب أوعية ANCA+
• انحلال بشرة نخري سمي	• جفاف فم
• حاصة	• ضخامة لثة
• انحلال أظافر	

الوذمة الوعائية Angioedema

تعتبر مثبطات ACE السبب الرئيس للوذمة الوعائية المحدثة بالأدوية، مع حدوث يقدر بـ 0.1-2%. وهي تحدث بألية غير مناعية عند الأشخاص المؤهبين. تتجم عن تراكم وسائط فعالة وعائياً مثل البراديكينين بسبب نقص فعالية الأنزيم القالب للأنجيوتانسين [3]. لا تتوافق أبداً مع شرى، ويمكن أن تبدأ بعد سنوات من بدء المعالجة، ويمكن أن تنكس بشكل منتظم عند المريض مازال تحت المعالجة [15]. للوذمة الوعائية تظاهرات سريرية متفاوتة تشمل إصابة معزولة للشفة أو القضيبي [16]، إصابة جانب واحد من اللسان [17]، أو إصابة الأمعاء الدقيقة [18]. الأدوية الشائعة المتهمة هي إينابريل [3]، وليزينوبريل [2،3]، وألاسيبريل [19]. كما يمكن أن تسبب زيادة في تواتر، وشدّة، ومدة نوبات الوذمة الوعائية الغامضة خلال الاستخدام طويل الأمد [20]. يبدي الإيكاتيبانت (مضاهي لمستقبل

البراديين) تسارعاً في شفاء الوذمة الوعائية المحدثة بمثبط ACE [21]. يملك مثبط الرينين (aliskerin)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (لوسارتان، فالسارتان، كانديسارتان) خطراً أقل لإحداث الوذمة الوعائية، وتكون أقل شدة، وتحدث بشكل باكر أكثر بالمقارنة مع مثبطات ACE [22،23]. يوجد فرصة أقل بـ 10% لهذه المجموعة من الأدوية لكي تسبب وذمة وعائية بالمقارنة مع مرضى الوذمة الوعائية الناجمة عن مثبطات ACE [23]. وصفت الوذمة الوعائية عند أطفال، وبشكل أكثر شيوعاً لمجموعة الديهيدروبيريدين من حاصرات قناة الكلس (أميلوديبيين ونيكارديبين) [24].

الحمامى الحلقية Annular Erythema

يسبب الهيدروكلورتيازيد، وكذلك السبيرونولاكتون طفوحاً مشابهة للحمامى الحلقية النابذة [25،26].

الطفوح الفقاعية Bullous Eruptions

البرفرية الكاذبة Pseudoporphyria

البرفرية الكاذبة طفح فقاعي مشابه للبرفرية على المناطق المعرضة بغياب استقلال شاذ للبرفرين. يمكن أن تحدث بجرعات عالية من الفوروسيميد [27]، وتورسيميد [28]، وبوميثانيد [29]، وفلوتاميد [30]، وكورتاليدون [31]، وديازيد (مشاركة من ترياميتيرين وهيدروكلورتيازيد) [32].

مجموعة الفقاع (الفقاع الورقي والفقاع الشائع) Pemphigus group (*pemphigus foliaceus* and *pemphigus vulgaris*)

الفقاع المحدث بالدواء يمكن أن يكون بنمطين: (1) الفقاع المحدث بالدواء، حيث تلعب العوامل خارجية المنشأ الدور الرئيسي (2) الفقاع الذي يتفاقم بالدواء، حيث تلعب العوامل داخلية المنشأ الدور الرئيسي. ينجم الفقاع المحدث عادة عن مجموعة التبول مثل الكابتوبريل. وفترة الحضانة طويلة حتى سنة واحدة، ويشبه كثيراً الفقاع الورقي أو الفقاع التنبتي. الفقاع المتفاقم يحاكي الفقاع الشائع، وفترة حضانه أقل (128 يوماً وسطياً)، وينجم غالباً عن أدوية غير مجموعة التبول [33]. خافضات الضغط غير التبول المختلفة التي تقاوم هذا النمط مذكورة في الجدول [2] [34]-[38]. تعرض أدوية التبول حدوث انحلال الأَشوك في الزجاج ربما بزيادة فعالية مفعلات البلاسمينوجين [39]. قد تكون مجموعة الأُميد الفعالة في جزيء الأدوية غير التبول مسؤولة عن الفقاع المحدث [40].

يشكل تشخيص الفقاع المحدث بالدواء تحدياً، فهو يشبه الفقاع الأساسي بالموجودات السريرية، والنسجية، والمناعية الومضانية، مما يجعل من الصعب تفريقهما [34]. يملك حوالي 70-90% من المرضى ومضاداً مناعياً مباشراً إيجابياً [41]. أكثر من نصف الحالات الناجمة عن أدوية التبول تخف حدتها بعد وقف الدواء، بينما يحدث ذلك فقط في 15% من مجموعة أدوية غير التبول [33]. تبدأ المعالجة بوقف عاجل للدواء المشكوك به. ينصح بإعطاء جرعات متوسطة إلى عالية من الستيروئيدات الجهازية (حوالي 3/2 الجرعة المستخدمة في الفقاع الأساسي) حتى تختفي كل أعراض المرض الفعال. في معظم الحالات، يمكن الحصول على الهجوم خلال أسابيع، ويمكن إنقاص الستيروئيدات بالتدرج للصفر بعد بضعة أشهر [42].

الجدول [2]: التفاعلات الجانبية الجلدية الشائعة وخافضات الضغط المتهمة في إحداثها

خافضات الضغط المتهمة	نمط التفاعل الدوائي الجانبي الجلدي
أدوية التبول - كابتوبريل غير التبول - إينالابريل، رامبيريل، فوزنيوبريل، ليزينوبريل، سيلازابريل، كيتابريل أخرى برويرانولول حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين - كانديسارتان، تيلميسارتان إينداپاميد	الفقاع
مدرات (فوروسيميد، بوميثانيد، سبيرونولاكتون) حاصرات قناة الكلس (أميلوديبيين، نيفيديبين) مثبطات ACE (كابتوبريل، إينالابريل، ليزينوبريل) حاصرات بيتا (نادولول، براكترولول) حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (لوسارتان، فاسارتان) كلونيدين ميتيل دوبا	فقاعاني فقاعي
هدرالازين مدرات (فوروسيميد، هيدروكلورثيازيد، ميتولوزون) حاصرات بيتا (برويرانولول، كارفيديون، سوتالول، أتينولول، أسيبوتالول) مثبطات ACE (كابتوبريل، إينالابريل، رامبيريل) حاصرات قناة الكلس (أميلوديبيين، نيفيديبين، ديلتيازيم)	التهاب أوعية صغيرة الحجم

حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (لوسارتان)	
<p>مثبطات ACE (كابتوبريل، إينالابريل، رامبيرييل)</p> <p>حاصرات بيتا (أتينولول، بروبرانولول، لابيثالول، نيدولول، ليفوبونولول، ميتوبرولول، سوتالول، أسيبوتالول، تيمولول قطرة عينية، أكسيبريتولول، نيبفالول)</p> <p>المدرات (هدروكلورتيازيد، فوروسيميد، سبيرونولاكتون، ديازوكسيد)</p> <p>حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين</p> <p>حاصرات قناة الكلس (نيفيديبين، أميلوديبين)، نيكورانديل، تيرازوسين، وميتيل دوبا</p>	طفح حزازاني
<p>حاصرات قناة الكلس (ديلتيازيم، فيراباميل، نيفيديبين، نيترينديبين)</p> <p>مثبطات ACE (سيلزابريل، كابتوبريل، إينالابريل)</p> <p>مدرات تيازيدية (هدروكلورتيازيد، تريامتيرين)</p> <p>حاصرات بيتا (أكسيبرينولول، أميبوتالول)</p>	ذأب حمامي جلدي تحت حاد
<p>مثبطات ACE (كابتوبريل، إينالابريل، بينزابريل، ليزينيوبريل)</p> <p>حاصرات قناة الكلس (أميلوديبين، ديلتيازيم، فيراباميل)</p> <p>حاصرات بيتا (أتينولول، لابيثالول)</p> <p>حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (لوسارتان، فالسارتان)</p> <p>مدرات (هدروكلورتيازيد)</p> <p>كلونيدين</p>	لمفوما كاذبة

الفقاعاني الفقاعي المحدث بالدواء Drug-induced bullous pemphigoid

يمكن أن تسبب الأدوية إنتاج أضداد مضادة لمنطقة الغشاء القاعدي بفعالها على نواشب ترتبط لبروتينات في الصفيحة الرائفة وتبدل خصائصها المستضدية. يمكن أن تحرض استجابة مناعية ذاتية بتعديلها بنيوياً للجزيئات، و

epitopes المخفية غير المحمية. في الفقاع الفقاعي المحدث بالدواء يميل المرضى لأن يكونوا شباباً. تكون التظاهرات السريرية متغيرة ومتفاوتة. يمكن أن تكون علامة نيكولسكي إيجابية في بعض الحالات. يمكن أن تغيب أعداد IgG المضادة لمنطقة الغشاء القاعدي. يمكن كشف أعداد إضافية مثل أعداد سيتوبلازمية مضادة للبشرة أو بين الخلايا. نسيجياً، يمكن أن توجد رشاحة حول وعائية من اللقفاويات مع بضعة حمضات وعدلات، وحوصلات ضمن البشرة مع بؤر من خلايا مقرنة نخرية وخنثار في أوعية الأدمة [43،44]. يمكن أن توجد زيادة حمضات واضحة في المصل بالإضافة للنسج. وبصرف النظر عن التظاهرات الكلاسيكية، نشاهد أشكالاً أخف وبدون قاعدة حمامية. تم وصف تظاهرات غير عادية بشكل لويحات ندبية، وعقيدات وبقعات، أو تسحجات تتوضع على الفروة والأطراف (الفقاعي الحطاطي والعقدي) [45]. يمكن أن يحاكي وحدات أخرى مثل الحمى عديدة الأشكال الفقاعية [46]، والفقاع (أشكال متراكبة). بعض الحالات تكون قصيرة المدة، بينما حالات أخرى تكون مزمنة وبشكل فقاعي فقاعي متفاقم بالدواء [43].

خافضات ضغط مختلفة يمكن أن تسبب الفقاعي الفقاعي (الجدول 2) [47،48]. الأدوية الأكثر احتمالاً لأن تسبب الفقاعي الفقاعي هي الفوروسيميد والإينابريل، مع إثبات بعودة التحدي [44]. سجل Bastuji- *et al* ترافقاً قوياً مع المهدئات العصبية والمدرات (مضاهات الألدوستيرون بشكل رئيسي) [48]. كانت مثبطات ACE ومضادات التخثر والمدرات هي الأكثر استخداماً عند المرضى الذين يعانون من الفقاعي الفقاعي [49]. في دراسة حديثة مراقبة بشاهد شملت 86 مريضاً، وجد أن مدرات العروة هي الأكثر تواتراً. وكان هذا الترافق غير معتمد على العمر، المرض الوعائي الدماغي، العته، فرط التوتر، أو مرض القلب الإقفاري [50]. لوحظ فقاعي الأغشية المخاطية مع الأتينيولول [51]، والفقاعي الندبي العيني المعزول مع محضرات عينية مضادة للزرق [52]، والفقاعي الندبي التناسلي الشرجي مع الكلونيدين [53]. سجل الحزاز المسطح فقاعي الشكل مع الكابتوبريل ورامبيريل. وسيره يميل لأن يكون مخاتلاً أكثر، ولكنه يستجيب جيداً للمعالجة [54]. يتعرض الجلد الفقاعي الخطي IgA بالكابتوبريل [55].

يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانية الإصابة بالأمراضية الدوائية في كل المرضى الذين يعانون من فقاعي فقاعي، لأن معظم المرضى يستجيبوا بسرعة للمعالجة، ولا يعانون من نكس بعد وقف الدواء المتهم [43].

التهاب الأوعية الجلدي Cutaneous Vasculitis

تعتبر حوالي 20% من حالات التهاب الأوعية الجلدي صغير الأوعية تفاعلاً جانبياً للأدوية، ويمثل معظمها التهاب أوعية بفرط الحساسية، وتنتهم العوامل العلاجية من كل المجموعات الدوائية فيه [56]. يمكن تصنيف الأدوية المحرصة إلى: الضد المضاد لسيتوبلازما العدلات (ANCA) وسليبي ANCA. تطور التهاب الأوعية الجهازية يمكن أن يأخذ بضعة أشهر إلى سنوات بعد التعرض. تتظاهر المجموعة سلبية الـ ANCA عادة مع إصابة جلدية خلال بضعة أيام إلى أسابيع بعد التعرض [57]. كانت الفترة الفاصلة الوسطية 28.9 أيام في الدراسة الهندية. يتهم الهذرازين في التهاب الأوعية إيجابي الـ ANCA، وفي المتلازمة المشابهة للذأب الحمامي، وفي الموات الإصبعي [58]. الجدول [2] يصف خافضات الضغط المختلفة التي تسبب التهاب أوعية جلدي صغير الأوعية [58-66].

تشاهد زيادة في حمضات الدم عند حوالي 80% من المرضى مع التهاب أوعية جهازية محدث بالدواء. وتكون أقل من 25% عند المرضى مع إصابة جلدية فقط [67]. إن وجود الحمضات في النسيج يقترح التهاب الأوعية المحدث بالدواء. وبغض النظر عن وقف الدواء المشكوك به، فإننا قد نحتاج للستيروئيدات القوية في حالات الإصابة الجهازية. يجب الحذر من إمكانية التفاعلات المتصالبة (بين المدرات، حاصرات قناة الكلس) عند استبدال الدواء.

التفاعل الدوائي مع زيادة الحمضات وأعراض جهازية (متلازمة DRESS) Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms

تفاعل دوائي جانبي قد يكون مهدداً للحياة، مع نسبة وفيات 10%، معظمها ناجم عن التهاب الكبد الصاعق مع نخر كبدي. يشاهد هذا التفاعل عند الأطفال والبالغين، وغالباً بشكل طفح جلدي حبيوي مع حمى، واعتلال عقد لمفية، وشذوذات دموية ومتعددة الأعضاء. التفاعل ذو بدء متأخر ومدة طويلة بالمقارنة مع التفاعلات الدوائية الأخرى، ومع فترة كامنة لمدة 2-6 أسابيع [68]. يمكن أن يترافق التفاعل بحويصلات، وبقاعات، ولويحات هدفية الشكل شاذة، وفرغريات. يمكن أن تظهر أيضاً بثرات جريبية وحول جريبية عقيمة [69]. يمكن أن يترقى الطفح ليصيب تقريباً كامل سطح الجلد، مسبباً التهاب جلد توسفي أو أحمرية جلدية. قد يترافق التفاعل مع إصابة مخاطية مثل التهاب شفة، وسحجات، والتهاب بلعوم حمامي، وضخامة لوزات [70].

وعلى الرغم من أن الأسباب الشائعة لهذا التفاعل هي مضادات الاختلاج، والسلفوناميدات، والأللوبورينول، إلا أن الحالة سجلت أيضاً بالتزامن مع مثبطات ACE (كابتوبريل، إينابريل، رامبيريل) [71]، وحاصرات بيتا (أتينولول، سيليبيرولول)، والسبيرونولاكتون [72]. قد نحتاج للمعالجة المديدة بالستيروئيدات الجهازية [73]. وينصح بوقفها تدريجياً خلال 3-6 أشهر بعد الاستقرار السريري والمخبري لتجنب النكس [74].

الحمامي عديدة الأشكال Erythema Multiforme

أقل من 10% من حالات الحمامي عديدة الأشكال تنجم عن الأدوية [75]. وعلى الرغم من أن الأدوية المتهمة الرئيسية هي NSAIDs، والسلفوناميدات، والصادات، إلا أنه سجلت تقرير عن حدوث المرض مع الفوروسيميد، والإنداباميد، والكارديفيلول، والميتوبريلول، والفينوتيرول، والنيفيديبين، والأميلوديبيين، والديلتيازيم، والدورزولاميد موضعياً، والكانديسارتان أكسيتيل [76-85]. يمكن أن تترافق مع أعراض مشابهة للأنفلونزا. الفقاعات وإصابة الأغشية المخاطية تكون أكثر وضوحاً منها في الحمامي عديدة الأشكال المرافقة لفيروس الحلأ البسيط. السير محدد لذاته وبدون نكس بعد وقف الدواء. سجلت نسبة وفيات 5-15% في الحالات الشديدة [75].

الطفوح الظاهرة Exanthematous Eruptions

تعتبر الطفوح الظاهرة مع نماذج توضعات وشكليات مختلفة التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية الأكثر تواتراً. يمكن أن تحدث بعد أي دواء تقريباً، وعادة خلال 2-3 أسابيع من إعطاء الدواء. يمكن أن تترافق بحمي، وحكة، وزيادة حمضات [86]. سير هذه الطفوح سليم، وتستمر من بضعة أيام حتى بضعة أسابيع. إذا استمر إعطاء الدواء، يمكن أن يتطور التهاب جلد توسفي. أحياناً، يخف الطفح بالرغم من استمرار الدواء [86]. تشمل الآليات المناعية

المؤثرة على خلايا تائية CD4+ نوعية للدواء، وكيموكينات، وسيتوكينات مختلفة [87]. سجل هذا الطفح مع الديلتيازيم والفالسارتان [89،88]. بسبب التيلميسارتان طفحاً مذهباً متناظراً متعلقاً بالدواء وطفحاً في الثنيات [90].

الطفوح الأكرزيمية Eczematous Eruptions

يمكن أن تكون موضعة أو معممة. يشير مصطلح أكرزما التماس داخلية المنشأ إلى حدوث تفاعل دوائي أكرزيمي بالتماس يتلوه تحسس بدئي للمعالجة الفموية. يمكن أن تتطور بعد المعالجة بالميتيل دوبا والكلونيدين [91]. ومن بين مثبطات ACE، تبين أن الكابتوبريل يسبب تفاعلاً أكرزيمياً، مثبتاً في حالات كثيرة مع اختبارات بقعية، وبدون تفاعلات متصالبة مع الإيناوبريل، والليزينووبريل، أو البينازيبيريل [92]. يمكن أن تتراوح الفترة الكامنة من بضعة أشهر إلى بضعة سنوات [93].

شاهد التهاب جلد الجفن مع استخدام حاصرات بيتا بشكل قطرات عينية (تيمولول، بيفونولول، كارتيولول، بروبرانولول، براكنتولول) مع تفاعلات متصلبة فيما بينها. الفرضية المقترحة للتفاعلات المتصالبة هي الاستقلاب البدئي للدواء إلى أدهيد مشترك [94]. وصف التهاب جلد ركودي مع الأميلوديبيين [95]. من المعروف أن الديلتيازيم الموضعي المستخدم لعلاج تشققات الشرج يسبب التهاب جلد بالتماس [96]. في دراسة على 23 حالة من طفوح دوائية أكرزيمية موضعة ومعممة ناجمة عن خافضات الضغط، كانت المجموعات الدوائية المتهمة هي مثبطات ACE، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين، والهيدروكلوريتيازيد بالمشاركة مع مثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين [93]. شوه التهاب جلد بالتماس أرجي شديد عند عمال المصانع الذين هم بتماس مع البرينولول [97]. تم وصف أرجية بالتماس موضعة مع الكلونيدين عبر الجلد [98].

تفاعلات الحساسية الضوئية الشبيهة بالأكرزما Eczematoid Photosensitive Reactions

تتجم معظم الحساسيات الضوئية الدوائية الجهازية عن آليات سمية ضوئية. تحدث نماذج مختلفة من تفاعلات السمية الضوئية في الجلد، وتشمل حس حرق مع وخز عاجل، وشرى، وتفاعل مشابه لحرق الشمس، وحمامي مع بدء متأخر، والتهاب جلد، وهشاشة، توسع شعيرات [99]. اقترح Drucker and Rosen عشرة أدوية يجب أخذها بعين الاعتبار في الحساسيات الضوئية القوية، منها الهيدروكلوريتيازيد فقط من خافضات الضغط [100]. وشملت الأدوية الأخرى على المدرات (تريامتين، فوروسيميد)، مثبطات ACE (رامبيريل، إينالابريل، كينابريل)، وحاصرات قناة الكلس (نيفيديبين)، وحاصرات بيتا (تيتيزولول)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (فالسارتان)، وأدوية ذات تأثير مركزي (كلونيدين، ميتيل دوبا). الأميلوديبيين والنيفيديبين يمكن أن يسببا توسع شعيرات على الوجه بتوزع ضوئي [100،99]. في دراسة على 62 حالة من الحساسيات الضوئية المحدثة بالتيازيد، كانت التظاهرات الأكرزيمية هي الأكثر شيوعاً [101]. وفي معظم الحالات أظهرت الاختبارات الضوئية استجابة شاذة للأشعة UVA لوحدها، أو لكل من UVA و UVB. من أجل السمية الضوئية الدوائية الجهازية يكون مفتاح التشخيص هو الاخبار الضوئي اختبار ضوئي بعود التحدي مع ضوء وحيد اللون. يتم تدبير الحساسيات الضوئية المحدثة بالدواء عادة بوقف الدواء المشكوك به. تكون الإجراءات الأخرى ضرورية في بعض الأحيان، وتشمل معالجة ضوئية باستخدام أطوال موجات لا تثير الاستجابة [99].

الأحمرية الجلدية Erythroderma

يعتبر التهاب الجلد التوسفي واحداً من أخطر التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية. تسبب الأدوية التالية حدوث الأحمرية: كابتوبريل [102]، ليزينوبريل [103]، ديلنتيازيم [104]، أميلوديبين، تيمولول قطرة عينية [105]، وغليسيريل تري نترات [106]. كما سجل حدوث تفاعل دوائي حبيبيومي خلالي ثانوي للإينابريل تظاهر على شكل أحمرية جلدية [107]. تكون الفترة الكامنة متفاوتة جداً، وتتراوح من بضعة أيام إلى بضعة أشهر.

احمرار الأطراف المؤلم Erythromelalgia

يعود التفاعل للنيفيديبين والديلتيازيم والفيراباميل والنيكارديبين. يتميز عادة بألم متقطع حارق متناظر، مع سخونة وحمامى على الأطراف. تتحسن الأعراض بتبريد الأطراف. تتراوح الفترة بين الجرعة الأولى وحدث التفاعل من ثمانية أسابيع إلى سنة [5]. الزمن بين وقف الدواء والشفاء يتراوح من 1-14 يوماً [108].

الطفوح الدوائية الثابتة Fixed Drug Eruptions

يتميز الطفح الدوائي الثابت بمعاودته في نفس المكان عند كل تناول للدواء. يمكن أن يزداد عدد المناطق المصابة مع كل تعرض. على الرغم من كونه نادراً مع خافضات الضغط، إلا أنه تنهم به الأدوية التالية: ديلنتيازيم، وإينابريل، وأميلوديبين [109]. تم وصف تقارير معزولة وقليلة لطفح دوائي ثابت ثانوي للبروبرانولول [110]، والأتينولول [111]، والبيزوبرولول، والنيفيديبين [112]، والهدرالازين [113]، والإنداباميد [114]. كانت الفترة الكامنة شهرين إلى 19.6 أشهر في دراسة في الهند [2].

فرط التصبغ Hyperpigmentation

اتهم الديلتيازيم في حدوث فرط التصبغ مع توزع ضوئي في عدة تقارير. الفترة بين بدء تناول الديلتيازيم وبدء فرط التصبغ تتراوح من بضعة أشهر إلى سنة. تتألف التبدلات نسيجياً من التهاب جلد حزازاني بيدي تديلاً فجوياً قاعدياً، وسلس صباغ بارز [100، 108، 115]. يقترح Kubo *et al* بأن فرط التصبغ مع توزع ضوئي، والمحدث بالديلتيازيم يمكن أن يكون نمطاً نوعياً للطفح الحزازاني الحساس للضوء المحدث بالدواء، وربما في طيف UVB [116]. جربت الوقاية الضوئية والهدروكينون والتاكروليموس. وصفت تصبغات في الجلد بشكل مسيطر على المناطق المعرضة للشمس، وتصبغات في مخاطية الفم بعد سنة من تناول الأميلوديبين [117].

الطفوح الدوائية الحزازانية Lichenoid Drug Eruptions

تميل الطفوح الدوائية الحزازانية لأن تكون شديدة، ويمكن أن تتطور بعد أسابيع إلى أشهر من بداية المعالجة. يمكن أن تكون الآفات صدافية الشكل أكثر من تلك المشاهدة في الحزاز المسطح الكلاسيكي. الإصابة الفموية نادرة. يمكن أن توجد مظاهر شاذة مثل وسوف واضحة جداً، وتأكزم، وآفات ضخامية، وميل لحدوث فرط تصبغ شمالي أكثر شدة [118]. خافضات الضغط التي يمكن أن تسبب طفحاً دوائياً حزازانياً مذكورة في الجدول [2] [119-124]. لم تسجل تفاعلات متصالبة بين حاصرات بيتا [121]. سبب الفالسارتان طفحاً حزازانياً [125]، بينما

سجل حنل ظفري حزازاني مع حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين في حالة أخرى [126]. شوهدت آفات فقاعية مع لايبتيالول، وإصابة القضيب مع البرويرانولول [121]. سجل طفح حزازاني ضوئي مع الهيدروكلورتيمازيد، والإينابريل [119]، ونيوتروبوم بروميد الاستنشاق [127]. شوهدت طفوح فموية معزولة مع حاصرات قناة الكلس، ومثبطات ACE، وحاصرات بيتا [128]. لوحظ حزاز مسطح فموي تقرحي مع ميتيل دوبا [129]. تشمل التوضعات المفضلة ضمن الفم على المخاطية الخدية الخلفية، واللسان، وأرض الفم، والحنك، والحواف السنخية. ويبدو أنها تفضل التوزع وحيد الجانب. تكون مطابقة تقريباً للحزاز المسطح الفموي سريرياً ونسيجياً ومناعياً [130، 131].

تكون الفترة الكامنة متفاوتة، وتتراوح من شهر واحد إلى سنتين (وسطياً 19.6 أشهر). شفاء آفات الجلد والمخاطية يمكن أن يكون بطيئاً، ومتفاوتاً، مع زمن شفاء من 1-4 أشهر [2]. وقف الدواء والمعالجة العرضية غالباً ما يكونا كافيين. تتطلب الحالات الشديدة معالجة بالستيروئيدات كما الحزاز المسطح الغامض.

الذأب الحمامي Lupus Erythematosus

يعرف الذأب الحمامي المحدث بالدواء على أنه متلازمة مشابهة للذأب الحمامي متعلقة مؤقتاً باستمرار التعرض للدواء، وتشفى بعد وقفه. وبشكل مشابه للذأب الحمامي الغامض، يمكن تقسيم الذأب المحدث بالدواء إلى ذأب حمامي جهازي، وذأب حمامي تحت حاد، وذأب حمامي جلدي مزمن [132]. يعتقد بأن الموت الخلوي للخلايا البشرية المقترنة يلعب دوراً هاماً. تم إظهار نقص في التعبيرية المناعية النسيجية الكيميائية لـ Bcl-2، والبروتين المضاد للموت الخلوي في آفات الجلد على طول الغشاء القاعدي البشري بين هؤلاء المرضى [133]. وبشكل عام، يصاب المرض الكبار وبدون تفضيل لجنس على آخر كما في الذأب الغامض. الفترة بين التعرض للدواء وبدء الأعراض تختلف من شهر إلى أكثر من عقد [134].

إصابة الجلد أقل تواتراً في SLE المحدث بالدواء، على الرغم من أن الحدوث الدقيق يبقى موضع جدل. بعض التظاهرات الجلدية الخاصة غير النوعية مثل الفرورية، والحمامي العقدة، والحساسية الضوئية، تكون بتواتر أكبر عند مرضى SLE المحدث بالدواء بالمقارنة مع الغامض. مظاهر أخرى مثل الطفح الوجني والآفات القرصية وقروح الفم والحاصة وظاهرة رينو تغيب عادة في SLE المحدث بالدواء. مظاهر أخرى غير نوعية مثل الشرى، والتهاب الأوعية الشروي، وعلامات التهاب الأوعية الناخر، يمكن اعتبارها مميزة للذأب الحمامي المحدث بالدواء [132، 134، 135]. توجد حمى وآلام مفصلية والتهاب جنب والتهاب تأمور، بينما تكون إصابة الكلية والجملة العصبية المركزية نادرة. تكون الأضداد المضادة للنوى إيجابية، وكذلك الأضداد المضادة للهستون، بينما تكون أضداد ds-DNA سلبية ومستويات المتممة طبيعية. توضع المتفاعلات المناعية في الجلد غير المصاب نادر. سلبية اختبار ANA يجب أن لا يحول دون تشخيص الذأب الحمامي المحدث بالدواء، وخاصة إذا وجد لدى المريض أضداد ذاتية مترافقة مع SLE، أو مع الذأب الحمامي المحدث بالدواء [132، 134]. تم تسجيل تحريض ذأب حمامي مع متلازمة سويت بالهدرالايزين [136].

من بين خافضات الضغط المتهمة في SLE المحدث بالدواء (الجدول 2) [134، 135]، يعتبر ترافق الهدرالايزين والميتيل دوبا حاسماً، بينما تكون الترافقات الأخرى محتملة أو ممكنة [137]. في دراسة في المملكة المتحدة

للبحث عن الأدوية المسببة للذأب الحمامي تبين وجود علاقة سببية مع الكاربامازيبين، والمينوسيكليين، وربما مع الهدرالازين [138]. يحدث الشفاء أو التحسن الواضح للأعراض خلال 2-5 أسابيع من وقف الدواء، وقد يتطلب بعض المرضى NSAIDs وجرعات منخفضة من الستيروئيدات الجهازية. قد نحتاج لاستخدام مثبطات المناعة في الحالات الشديدة مع إصابة كلوية أو عصبية. المرضى الذين يطورون إيجابية ANA لا نحتاج لوقف الدواء لديهم. ولا يحتاجون للمعالجة ما لم يطوروا مظاهر سريرية للذأب الحمامي [139]. الذأب الحمامي تحت الحاد المحدث بالدواء (الجدول 2) [132،134] مشابه لنظيره الغامض سريرياً ونسجياً [134،140]. يوجد تراجع عفوي في معظم الحالات خلال أسابيع من وقف الدواء. يمكن أن تبقى الأضداد المضادة لـ Ro/SS-A إيجابية حتى بعد تراجع فعالية للمرض [140].

الطفوح المشابهة للنخالية الوردية Pityriasis Rosea-Like Eruptions

سجلت دراسة إيطالية حالات من النخالية الوردية متعلقة بمثبطات ACE لوحدها، أو بالمشاركة مع الهدروكلورتيازيد. كما سجلت حالة من النخالية الوردية مع الهدروكلورتيازيد + لوسارتان [141].

تقران الجلد الراحي الأخمصي Palmoplantar Keratoderma

لوحظ أن اللوسارتان يسبب فرط تقرن راحي أخمصي يشفى بعد وقف الدواء [142].

الفرقية Purpura

يمكن أن يسبب الهدرالازين جلاداً فرافياً مصطبغاً [143]. حدثت حالة من فرقية شامبرغ ناجمة عن الأميلوديبيين بعد بدء المعالجة بثمان سنوات، وتراجعت خلال 3 أشهر من وقف الدواء [2]. تبين أن الكلورتيازيد والهدروكلورتيازيد يسببان الفرقية ونقص الصفائح [144]. يمكن أن يحدث طفح فرفي احتكاكي مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين [145].

الطفوح صدفية الشكل Psoriasisiform Eruptions

خافضات الضغط المتعلقة بقوة مع الصدف هي حاصرات بيتا، ومثبطات ACE. ذكرت أدوية أخرى تعرض الصدف، ولكن الدليل أقل قوة. وبشكل عام، فإن معظم الأدوية تميل لأن تقاوم الصدف أكثر من إحداثه [146]. يميل الطفح صدفى الشكل المحدث بالدواء إلى الحدوث من جديد عند مرضى بدون قصة شخصية، أو عائلية للصداف [147]. يظهر الطفح بعد 1-8 أشهر من بدء تناول الدواء [148]. لوحظت فترة كامنة تقدر بحوالي سنتين [2]. تشفى الطفوح صدفية الشكل بعد بضعة أسابيع من وقف الدواء [148]، ولكن الصدف الذي يتقاوم بالدواء قد لا يشفى بشكل تام. الطفح الصدفى المحدث بالدواء لا يعتبر صدفياً حقيقياً. تكون الآفات حمراء أقل، مع سماكة أقل وسوف أقل. تميل الإصابة لأن تعف عن المرفقين والركبتين.

نسجياً، تغيب العدلات أو خراجات مونرو. حاصرات بيتا القلبية الانتقائية وغير الانتقائية يمكن أن تقاوم الصدف أو تحرض طفحاً صدفياً الشكل [149]. تبين أن التطبيق الموضعي للتيمولول في علاج الزرق مفتوح الزاوية

يمكن أن تحرض صدافاً، وتحول الصداف الشائع إلى أحمرية صدافية بسبب الامتصاص الجهازي عن طريق الملتحمة [150].

يؤدي حصار مستقبلات بيتا 2 إلى نقص cAMP، مما يسبب نقصاً في الكالسيوم ضمن الخلوي، مع تحرير مفرط للأنزيمات من اللمفاويات والعدلات والبالعات الكبيرة. وهذا يؤدي بالتالي إلى تكاثر خلوي ونقص في التمايز [151]. تم اتهام مثبطات ACE في دراسة مراقبة بشاهد وفي دراسات مقطعية [146، 151]. وهي تعمل عن طريق تبديل جملة الكينين-كاليكرين فستق العبيد التي يمكن أن تقود إلى زيادة تراكيز المستقبلات الالتهابية وبالتالي تحرض الصداف. تشمل الأدوية الأخرى مع ترافق ضعيف على حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين [152]، وحاصرات قناة الكلس [153]، والكلونيدين [154]، والأورابيديل (حاصر أدرياليني ألفا 1) [155].

في دراسة استقبلية على خطر الصداف عند الذين يتناولون خافضات الضغط، تبين أن حاصرات بيتا فقط ترافقت مع ازدياد الخطر بعد الاستخدام المنتظم لست سنوات، أو أكثر [156]. ومن جهة أخرى تبين في دراسة مراقبة بشاهد أنه لا توجد زيادة، أو تبديل في خطر الصداف مع حاصرات بيتا، أو خافضات الضغط الأخرى [157]. تبين أن البروبرانولول [158]، والأتينولول [159]، والبندولول [3]، والرامبيريل [160]، والكانديسارتان [161] تحرض صدافاً معممًا بثيرياً. يسبب الكابتوبريل والإينالابريل والبيريندوبريل صدافاً راحياً أخصياً، وثيراً راحياً أخصياً [162]. تبين أن الأوكسبرينولول يفاقم اعتلال المفاصل الصدافي [163]. يثير الديلتيازيم أحمرية صدافية [164].

الطفوح الدوائية المشابهة للمفوما الكاذبة Pseudolymphomatous Drug Eruptions

المفومات الكاذبة الجلدية إما أن تكون من منشأ خلايا تائية أو خلايا بائية نسيجياً. وبشكل مميز، تسبب مضادات الاختلاج متلازمات لمفوما كاذبة مفرطة الحساسية، تتطور سريعاً بعد بدء الدواء، وعادة خلال 2-8 أسابيع [165]، ولكن تطورت حالات بشكل متأخر حتى 8 سنوات [166]. توجد تقارير كثيرة عن طفوح دوائية بشكل لمفوما كاذبة محدثة بالدواء في الأدب الطبي (الجدول 2) [167-175]. تشفى خلال 1-32 أسبوعاً بعد وقف الدواء [175]. يفترض بأن الدواء يمكن أن يثير استجابة مناعية شاذة لمستضد يمكن أن يكون الدواء بحد ذاته، أو بعض المحرضات الأخرى. فشل تراجع الآفات بعد أشهر من وقف الدواء يجب أن يثير الشكل بالخبائثة. يجب أن تجرى استقصاءات مناسبة لأن للمفوما يمكن أن تتطور في بعض الأحيان.

انحلال البشرة النخري السمي Toxic Epidermal Necrolysis

على الرغم من أن ترافق انحلال البشرة النخري السمي مع خافضات الضغط نادر جداً، إلا أن سجلت تقارير مفردة عن حدوثه بشكل ثانوي للنتروبروسيد [176]، والأميلوديبين [177]، والكابتوبريل [178]، والكارفيدولول [179]، والمينوكسيديل الفموي [180]، والإنداباميد [181]، والألفوزوسين [182]، والهدرالازين [183]. كما أن التيمولول، والدالفوزوميد، واللاتانوبروست بشكل قطرة عينية يمكن أن تسبب هذه الحالة [184]. في دراسة عالمية مراقبة بشاهد في أوروبا وجد أن حاصرات بيتا، ومثبطات ACE، وحاصرات قناة الكلس، والمدرات التيازيديية، والفوروسيميد لم ترافق مع خطر واضح لمتلازمة ستيفن-جونسن، أو انحلال البشرة النخري السمي [185-187].

تبدلات الشعر والأظافر Hair and Nail Changes

البروبرانولول [188]، والميتورولول [189]، وحاصرات بيتا عينية خاصة [190] يمكن أن تسبب خاصة. يمكن أن يسبب الديازوكسيد والمينوكسيد فرط شعر [191]. تبدلات لون الشعر المحدثة بالدواء تبدأ عادة بعد 3-12 شهراً من بدء المعالجة [192]، ووصفت مع الفيراباميل [193]. يمكن أن يحدث انحلال أظافر مع الكابتوبريل، والتيازيدات، والبروكتولول، والإنداباميد [194].

التبدلات الفموية Oral Changes

سجل حدوث جفاف فم عند حوالي 20% من مرضى فرط التوتر المعالجين بحاصرات بيتا. وهي يمكن أن تنقص المحتوى البروتيني الكلي لللعاب. يمكن أن يسبب تناول مثبطات ACE جفاف فم بسبب نقص معدل تدفق اللعاب. يمكن أن تسبب المدرات جفاف فم بنقص الإماهة وبنقص وظيفة الغدة اللعابية. يمكن أن تؤدي الأدوية الأدرينالية ألفا 1 إلى تغيير في تركيب اللعاب ومعدل إفرازه. جفاف الفم عكوس عند وقف الدواء.

تترافق مثبطات ACE مع اضطراب التذوق. نقص التذوق أو التذوق المالح شكوى شائعة مع الكابتوبريل. وهي تميل لأن تكون محددة لذاتها، وعكوسة خلال 2-3 أشهر حتى مع استمرار الدواء [195]. يحسن بخاخ 1% حمض المالك جفاف الفم المحدث بخافضات الضغط، ويحرض إنتاج اللعاب [196]. سجلت تقرحات فموية (مخاطية الخد) وتقرحات قلاعية الشكل مع حاصرات بيتا، ومثبطات ACE (كابتوبريل، إينالابريل)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين (لوسارتان)، ونيكورانديل، وميتيل دوبا [195، 197، 198]. يمكن أن يسبب النيكورانديل تقرحات فموية، وشرجية، وجلدية مخاطية. من النادر أن يسبب تقرحات على الساق بدون إصابة مخاطية [199]. يمكن أن تحدث ضخامة لثوية مع حاصرات قناة الكلس، نيفيديبين، ديلتيازيم، فيراباميل، وأميلوديبين. تحدث ضخامة نسيجية بشكل نموذجي خلال 1-3 أشهر من المعالجة، وتبدأ عادة في الحليمات بين السنية. ويعود إمرضها إلى زيادة إنتاج الكولاجين من قبل الأرومات الليفية اللثوية [200].

تشخيص التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية لخافضات الضغط

تم نشر طرق كثيرة للتقييم السببي للتفاعلات الدوائية الجانبية، وتصنف هذ الطرق إلى ثلاث مجموعات رئيسية: تقويم الخبراء، والأسلوب الحسابي والاحتمالي. لا توجد طريقة واحدة متفق عليها عالمياً [201]. حتى الآن لا توجد اختبارات نوعية يمكن أن تتنبأ بقبالية الدواء لإحداث تفاعلات أرجية. تبين أن اختبارات الجلد، وخاصة الاختبار الرقعي يكون مفيداً كطريقة ماسحة إذا كان التفاعل بشكل طفح خارجي. كما أنها يمكن أن تكون مفيدة عند الشك بمضادات الجراثيم، والأدوية القلبية الوعائية، ومضادات الصرع. يجب الأخذ بعين الاعتبار عود التحدي الفموي عندما تكون الاختبارات الرقعية سلبية، ولكن لا يمكن إجراؤه في حالات التفاعلات الشديدة. كلما كانت الفترة الكامنة للتفاعل مديدة ومتفاوتة مع خافضات ضغط كثيرة، كلما كان استخدام عود التحدي الفموي في هذه الحالات موضع شك. اختبارات تحرير السيتوكين في الزجاج مثل اختبار تحرير انترفيرون غاما، وجهاز مسح الخلية لكشف تفعيل الخلايا للمفاوية يمكن أن تلعب دوراً في تشخيص الطفوح الدوائية الجلدية في المستقبل.

الخلاصة

التفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية لخافضات الضغط شائعة. يكون زمن البدء والتظاهر متفاوتاً جداً. يتناول مرضى فرط التوتر اليوم معالجة دوائية متعددة أكثر من تلك التي كانت تستخدم منذ عقد مضى. تسهم القائمة المتزايدة باستمرار من خافضات الضغط الجديدة في زيادة جوهرياً في عدد التفاعلات الجانبية، وخاصة الجلدية. ولذلك يجب على طبيب الجلد أن ينتبه لخافضات الضغط المختلفة، وللتفاعلات الدوائية الجانبية الجلدية التي يمكن أن تحدث منها. ستقدم الدراسات الاستقبلية الكبيرة رؤى مستقبلية عن تواتر التفاعلات، وعن المظاهر السريرية التي يمكن أن نتوقعها. الدراسات المستقبلية ضرورية على اختبارات لتقييم سببية مثل هذه التفاعلات.

References

1. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I, Ozturk G. *Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: Five year surveillance*. Cutan Ocul Toxicol 2013;32:41-5.
2. Upadhayai JB, Nangia AK, Mukhija RD, Misra M, Mohan L, Singh KK. *Cutaneous reactions due to antihypertensive drugs*. Indian J Dermatol 2006;51:189-91.
3. Thestrup-Pedersen K. *Adverse reactions in the skin from anti-hypertensive drugs*. Dan Med Bull 1987;34 Suppl 1:3-5.
4. Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions*. Acta Derm Venereol 2001;81:321-5.
5. Ioulios P, Charalampos M, Efrossini T. *The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms*. Dermatol Online J 2003;9:6.
6. Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, Jongjarearnprasert K, Dhana N. *Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers*. Asian Pac J Allergy Immunol 2014;32:246-50.
7. Faure M, Hermier C, Perrot H. *Cutaneous reactions to propranolol (author's transl)*. Ann Dermatol Venereol 1979;106:161-5.
8. Bonnetblanc JM. *Drug eruptions caused by beta-blockers*. Ann Med Interne (Paris) 1984;135:639-41.
9. Szatkowski J, Schwartz RA. *Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update*. J Am Acad Dermatol 2015;73:843-8.
10. Serrão V, Caldas Lopes L, Campos Lopes JM, Lobo L, Ferreira A. *Acute generalized exanthematous pustulosis associated with diltiazem*. Acta Med Port 2008;21:99-102.
11. Speck LM, Wilkerson MG, Perri AJ, Kelly BC. *Acute generalized exanthematous pustulosis caused by terazosin hydrochloride*. J Drugs Dermatol 2008;7:395-7.
12. Gensch K, Hodzic-Avdagic N, Megahed M, Ruzicka T, Kuhn A. *Acute*

2. *generalized exanthematous pustulosis with confirmed type IV allergy*. Report of 3 cases. *Hautarzt* 2007;58:250-2, 254-5.
13. Britschgi M, Pichler WJ. *Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:325-31.
3. 14. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, *et al*. *Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR)*. *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
4. 15. Inomata N. *Recent advances in drug-induced angioedema*. *Allergol Int* 2012;61:545-57.
5. 16. Miller DG, Sweis RT, Toerne TS. *Penile angioedema developing after 3 years of ACEI therapy*. *J Emerg Med* 2012;43:273-5.
6. 17. Leung E, Hanna MY, Tehami N, Francombe J. *Isolated unilateral tongue oedema: the adverse effect of angiotensin converting enzyme inhibitors*. *Curr Drug Saf* 2012;7:382-3.
7. 18. Smet BS, De Kock I, De Backer AI, Verstraete K. *Angioedema of the small bowel caused by angiotensin converting enzyme inhibitor*. *JBR BTR* 2013;96:41.
8. 19. Katoh H, Itagaki T, Suzuki K, Obata Y, Adachi Y, Doi M, *et al*. *Successful extubation in a patient with alacepril-induced tongue angioedema*. *Masui* 2010;59:519-22.
9. 20. Kozel MM, Mekkes JR, Bos JD. *Increased frequency and severity of angio-oedema related to long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor in two patients*. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:60-1.
0. 21. Gallitelli M, Alzetta M. *Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *Am J Emerg Med* 2012;30:1664.e1-2.
1. 22. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, *et al*. *Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system*. *Arch Intern Med* 2012;172:1582-9.
2. 23. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. *The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema*. *Ann Pharmacother* 2011;45:520-4.
3. 24. Pierce WA, Hederman AD, Gordon CJ, Ostrenga AR, Herrington B. *Angioedema associated with dihydropyridine calcium-channel blockers in a child with Burkitt lymphoma*. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:402-6.
4. 25. Goette DK, Beatrice E. *Erythema annulare centrifugum caused by hydrochlorothiazide-induced interstitial nephritis*. *Int J Dermatol* 1988;27:129-30.
5. 26. Carsuzaa F, Pierre C, Dubegny M. *Erythema annulare centrifugum caused by aldactone*. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:375-6.
6. 27. Breier F, Feldmann R, Pelzl M, Gschnait F. *Pseudoporphyria cutanea tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis*. *Dermatology* 1998;197:271-3.
7. 28. Pérez-Bustillo A, Sánchez-Sambucety P, Suárez-Amor O, Rodríguez-Prieto MA. *Torseamide-induced pseudoporphyria*. *Arch Dermatol* 2008;144:812-3.
- 8.

29. Leitao EA, Person JR. *Bumetanide-induced pseudoporphyria*. J Am Acad Dermatol 1990;23:129-30.
30. Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P. *Flutamide and pseudoporphyria*. Ann Dermatol Venereol 1999;126:374.
31. Baker EJ, Reed KD, Dixon SL. *Chlorthalidone-induced pseudoporphyria: clinical and microscopic findings of a case*. J Am Acad Dermatol 1989;21 (5 Pt 1):1026-9.
32. Motley RJ. *Pseudoporphyria due to dyazide in a patient with vitiligo*. BMJ 1990;300:1468.
33. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. *Drug-induced pemphigus*. Clin Dermatol 1998;16:393-7.
34. Ong CS, Cook N, Lee S. *Drug-related pemphigus and angiotensin converting enzyme inhibitors*. Australas J Dermatol 2000;41:242-6.
35. Patterson CR, Davies MG. *Pemphigus foliaceus: an adverse reaction to lisinopril*. J Dermatolog Treat 2004;15:60-2.
36. Godard W, Lambert D, Gavanou J, Chapuis JL. *Pemphigus induced by treatment with a propranolol-meprobamate combination*. Ann Dermatol Venereol 1980;107:1213-6.
37. Bae YI, Yun SJ, Lee SC, Park GT, Lee JB. *Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker*. Clin Exp Dermatol 2008;33:721-3.
38. Bayramgürler D, Erçin C, Apaydin R, Unal G. *Indapamide-induced pemphigus foliaceus*. J Dermatolog Treat 2001;12:175-7.
39. Lombardi ML, de Angelis E, Rossano F, Ruocco V. *Imbalance between plasminogen activator and its inhibitors in thiol-induced acantholysis*. Dermatology 1993;186:118-22.
40. Wolf R, Brenner S. *An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship?* Dermatology 1994;189:1-4.
41. Wolf R, Tamir A, Brenner S. *Drug-induced versus drug-triggered pemphigus*. Dermatologica 1991;182:207-10.
42. Ruocco V, Sacerdoti G. *Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs*. Int J Dermatol 1991;30:307-12.
43. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. *Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies*. Clin Dermatol 2013;31:391-9.
44. Liu HN, Su WP, Rogers RS 3rd. *Clinical variants of pemphigoid*. Int J Dermatol 1986;25:17-27.
45. Park KY, Kim BJ, Kim MN. *Amlodipine-associated bullous pemphigoid with erythema multiforme-like clinical features*. Int J Dermatol 2011;50:637-9.
46. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. *Drug-induced pemphigoid: a review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1133-40.
47. Femiano F. *Mucocutaneous bullous pemphigoid induced by valsartan. A clinical case*. Minerva Stomatol 2003;52:187-90.
48. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. *Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study*. Arch Dermatol 1996;132:272-6.
49. Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Chrysomallis F, Devliotou-Panagiotidou D, Sotiriadis D. *Medication history of a series of patients with bullous pemphigoid from Northern Greece-observations and discussion*. Int J Dermatol

- 2009;48:132-5.
0. 50. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K. *The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study.* JAMA Dermatol 2013;149:58-62.
1. 51. Kanjanabuch P, Arporniem S, Thamrat S, Thumasombut P. *Mucous membrane pemphigoid in a patient with hypertension treated with atenolol: a case report.* J Med Case Rep 2012;6:373.52. Kubo M, Sakuraba T, Arai Y, Nakazawa M. *A case of suspected drug-induced ocular pemphigoid.* Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2001;105:189-92.
2. 52. van Joost T, Faber WR, Manuel HR. *Drug-induced anogenital cicatricial pemphigoid.* Br J Dermatol 1980;102:715-8.
3. 53. Harting MS, Hsu S. *Lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature.* Dermatol Online J 2006;12:10.
4. 54. Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. *Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis.* Int J Dermatol 1998;37:608-12.
5. 55. Chen KR, Carlson JA. *Clinical approach to cutaneous vasculitis.* Am J Clin Dermatol 2008;9:71-92.
6. 56. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. *Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis.* Ann Pharmacother 2002;36:130-47.
7. 57. Yokogawa N, Vivino FB. *Hydralazine-induced autoimmune disease: comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis.* Mod Rheumatol 2009;19:338-47.
8. 58. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. *Cutaneous vasculitis.* Actas Dermosifiliogr 2012;103:179-91.
9. 59. Pavlovic MD, Dragojevic Simic V, Zolotarevski L, Zecevic RD, Vesic S. *Cutaneous vasculitis induced by carvedilol.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1004-5.
0. 60. Miralles R, Pedro-Botet J, Farré M, Rubiés-Prat J. *Captopril and vasculitis.* Ann Intern Med 1988;109:514.
1. 61. Carrington PR, Sanusi ID, Zahradka S, Winder PR. *Enalapril-associated erythema and vasculitis.* Cutis 1993;51:121-3.
2. 62. Gupta S, Gandhi NM, Ferguson J. *Cutaneous vasculitis secondary to ramipril.* J Drugs Dermatol 2004;3:81-2.
3. 63. Meissner M, Kaufmann R. *Annular leukocytoclastic vasculitis after the administration of an amlodipine generic.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:238-9.
4. 64. Kuo M, Winiarski N, Garella S. *Nonthrombocytopenic purpura associated sequentially with nifedipine and diltiazem.* Ann Pharmacother 1992;26:1089-90.
5. 65. Piérard Franchimont C, Henry F, Piérard GE. *Severe pustular and polymorphous vasculitis caused by losartan.* Ann Dermatol Venereol 2001;128(10 Pt 1):1040-2.
6. 66. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. *Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis.* Arch Dermatol 2006;142:155-61.
7. 67. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. *DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives.* J Am Acad Dermatol 2013;68:693.e1-14.
68. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. *Drug-induced pseudolymphoma and drug*

8. *hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS)*. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
69. Piñana E, Lei SH, Merino R, Melgosa M, De La Vega R, Gonzales-Obeso E, *et al*. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old Caucasian boy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:365-70.
9. 70. Pileri A, Brunasso AM, Tilz H, Wolf P, Massone C. *Ramipril-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*. *Eur J Dermatol* 2011;21:624-5.
0. 71. Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonckt O, Tennstedt D, Marot L, Lachapelle JM. *Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch-test reaction to spironolactone: DRESS syndrome*. *Acta Derm Venereol* 2004;84:65-8.
1. 72. Spriet S, Banks TA. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:501-5.
2. 73. Picard D, Vellar M, Janela B, Roussel A, Joly P, Musette P. *Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:801-4.
3. 74. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. *Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment*. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
4. 75. Zuger C, La Voo EJ. *Erythema multiforme caused by oral furosemide*. *Arch Dermatol* 1980;116:518-9.
5. 76. Gales BJ, Gales MA. *Erythema multiforme and angioedema with indapamide and sertraline*. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:118-9.
6. 77. Hong JA, Bisognano JD. *Metoprolol succinate therapy associated with erythema multiforme*. *Cardiol J* 2009;16:82-3.
7. 78. Sachs B, Renn C, al Masaoudi T, Merk HF. *Fenoterol-induced erythema exudativum multiforme-like exanthem: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity in vivo and in vitro*. *Acta Derm Venereol* 2001;81:368-9.
8. 79. Springuel P. *Erythema multiforme and nifedipine*. *CMAJ* 1997;156:90-1.
9. 80. Bewley AP, Feher MD, Staughton RC. *Erythema multiforme following substitution of amlodipine for nifedipine*. *BMJ* 1993;307:241.
0. 81. Berbis P, Alfonso MJ, Levy JL, Privat Y. *Diltiazem associated erythema multiforme*. *Dermatologica* 1989;179:90.
1. 82. Brown FH, Houston GD, Phillips M, Westbrook SD. *Erythema multiforme following cardizem therapy: report of a case*. *Ann Dent* 1989;48:39-40, 52.
2. 83. Munshi V, Ahluwalia H. *Erythema multiforme after use of topical dorzolamide*. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:91-3.
3. 84. Ejaz AA, Walsh JS, Wasiluk A. *Erythema multiforme associated with candesartan cilexetil*. *South Med J* 2004;97:614-5.
4. 85. Yawalkar N. *Drug-induced exanthems*. *Toxicology* 2005;209:131-4.
5. 86. Bircher AJ. *Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas*. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:79-97.
6. 87. Ozturk G, Turk BG, Senturk B, Turkmen M, Kandiloglu G. Exanthematous

7. *drug eruption due to valsartan. Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:335-7.
88. Cholez C, Trechot P, Schmutz JL, Faure G, Bene MC, Barbaud A.
8. *Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. Allergy* 2003;58:1207-9.
89. Ferreira O, Mota A, Morais P, Cunha AP, Azevedo F. *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by telmisartan-hydrochlorothiazide. Cutan Ocul Toxicol* 2010;29:293-5.
9. 90. Pirilä V. Endogenic contact eczema. *Allerg Asthma (Leipz)* 1970;16:15-9.
0. 91. Lluch-Bernal M, Novalbos A, Umpierrez A, Figueredo E, Bombin C, Sastre J. *Cutaneous reaction to captopril with positive patch test and lack of cross-sensitivity to enalapril and benazepril. Contact Dermatitis* 1998;39:316-7.
1. 92. Vena GA, Cassano N, Coco V, De Simone C. *Eczematous reactions due to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35:447-50.
2. 93. Giordano-Labadie F, Lepoittevin JP, Calix I, Bazex J. *Contact allergy to beta blockaders in eye drops: cross allergy? Ann Dermatol Venereol* 1997;124:322-4.
3. 94. Gosnell AL, Nedorost ST. *Stasis dermatitis as a complication of amlodipine therapy. J Drugs Dermatol* 2009;8:135-7.
4. 95. Leinonen PT, Riekkari R, Oikarinen A. *Contact allergy to diltiazem cream. Contact Dermatitis* 2010;63:228-30.
5. 96. Ekenvall L, Forsbeck M. *Contact eczema produced by a beta-adrenergic blocking agent (alprenolol). Contact Dermatitis* 1978;4:190-4.
6. 97. Polster AM, Warner MR, Camisa C. *Allergic contact dermatitis from transdermal clonidine in a patient with mycosis fungoides. Cutis* 1999;63:154-5.
7. 98. Dawe RS, Ibbotson SH. *Drug-induced photosensitivity. Dermatol Clin* 2014;32:363-8, ix.
8. 99. Drucker AM, Rosen CF. *Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf* 2011;34:821-37.
9. 100. Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. *Photosensitivity due to thiazides. Actas Dermosifiliogr* 2014;105:359-66.
00. 101. O'Neill PG, Rajan N, Charlat ML, Bolli R. *Captopril-related exfoliative dermatitis. Tex Med* 1989;85:40-1.
01. 102. Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P. *Lisinopril-induced erythroderma. Ann Dermatol Venereol* 2009;136:486.
02. 103. Odeh M. *Exfoliative dermatitis associated with diltiazem. J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:101-4.
03. 104. Shelley WB, Shelley ED. *Chronic erythroderma induced by beta-blocker (timolol maleate) eyedrops. J Am Acad Dermatol* 1997;37(5 Pt 1):799-800.
04. 105. Ryan FP. *Erythroderma due to peritrate and glyceryl trinitrate. Br J Dermatol* 1972;87:498-500.
05. 106. Chen YC, Hsiao CH, Tsai TF. *Interstitial granulomatous drug reaction presenting as erythroderma: remission after discontinuation of enalapril*
- 06.

- maleate*. Br J Dermatol 2008;158:1143-5.
07. Drenth JP, Michiels JJ, Van Joost T, Vuzevski VD. Verapamil-induced secondary erythralgia. Br J Dermatol, 127(3):292-4, 1992.
08. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. Br J Dermatol 2001;145:667-8.
09. Zaccaria E, Gualco F, Drago F, Rebora A. Fixed drug eruption due to propranolol. Acta Derm Venereol 2006;86:371.
10. Belhadjali H, Trimech O, Youssef M, Elhani I, Zili J. Fixed drug eruption induced by atenolol. Clin Cosmet Investig Dermatol 2009;1:37-9.
11. Alcalay J, David M, Sandbank M. Cutaneous reactions to nifedipine. Dermatologica 1987;175:191-3.
12. Sehgal VN, Gangwani OP. Hydralazine-induced fixed drug eruption. Int J Dermatol 1986;25:394.
13. De Barrio M, Tornero P, Zubeldia JM, Sierra Z, Matheu V, Herrero T. Fixed drug eruption induced by indapamide. Cross-reactivity with sulfonamides. J Invest Allergol Clin Immunol 1998;8:253-5. 📌
14. Scherschun L, Lee MW, Lim HW. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: a review of 4 cases. Arch Dermatol 2001;137:179-82.
15. Kubo Y, Fukumoto D, Ishigami T, Hida Y, Arase S. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: report of two Japanese cases and published work review. J Dermatol 2010;37:807-11.
16. Erbagci Z. Amlodipine associated hyperpigmentation. Saudi Med J 2004;25:103-5.
17. Almeyda J, Levantine A. Drug reactions. XVI. Lichenoid drug eruptions. Br J Dermatol 1971;85:604-7.
18. Sehgal VN, Srivastava G, Sharma S, Sehgal S, Verma P. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: recognition, classification, etiology, and clinicopathological overtones. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:418-29.
19. Wasada T, Nanko H, Iwasaki N, Iwamoto Y. Severe protracted lichenoid eruption and hyperuricemia following administration of alacepril. Intern Med 1999;38:164.
20. Fessa C, Lim P, Kossard S, Richards S, Peñas PF. Lichen planus-like drug eruptions due to β -blockers: a case report and literature review. Am J Clin Dermatol 2012;13:417-21.
21. Menter MA. Hypertrichosis lanuginosa and a lichenoid eruption due to diazoxide therapy. Proc R Soc Med 1973;66:326-7.
22. Majmudar V, Al-Dulaimi H, Dodd H. Lichenoid drug eruption secondary to treatment with nicorandil? Clin Exp Dermatol 2008;33:193-4.
23. Koh MJ, Seah PP, Tay YK, Mancner K. Lichenoid drug eruption to terazosin. Br J Dermatol 2008;158:426-7.
24. Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. Clin Exp Dermatol 2009;34:e334-5.
25. Bories A, Denis P. Lichenoid nail dystrophy induced by angiotensin 2 receptor antagonists. Ann Dermatol Venereol 2005;132:265-7.
126. Pérez-Pérez L, Cabanillas M, Pereiro Ferreirós MM, Peteiro C, Toribio

- [26.](#) J. Photosensitive lichenoid eruption and inhaled tiotropium bromide. *Dermatology* 2007;214:97-8.
127. Nagaraj E, Eswar P, Kaur RP. *Etiogenic study on oral lichenoid reactions among Tamil Nadu population: a prospective cohort study.* *Indian J Dent Res* 2013;24:309-15.
- [27.](#)
128. España A, Torrelo A, Soria C, Ledo A. *Erosive lichen of the oral mucosa caused by alphas-methyl-dopa and hydrochlorothiazide.* *Med Clin (Barc)* 1990;94:559.
- [28.](#)
129. Woo V, Bonks J, Borukhova L, Zegarelli D. *Oral lichenoid drug eruption: a report of a pediatric case and review of the literature.* *Pediatr Dermatol* 2009;26:458-64.
- [29.](#)
130. McCartan BE, McCreary CE. *Oral lichenoid drug eruptions.* *Oral Dis* 1997;3:58-63.
- [30.](#)
131. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. *Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects.* *Lupus* 2009;18:935-40.
- [31.](#)
132. Baima B, Sticherling M. *Apoptosis in different cutaneous manifestations of lupus erythematosus.* *Br J Dermatol* 2001;144:958-66.
- [32.](#)
133. Vasoo S. *Drug-induced lupus: an update.* *Lupus* 2006;15:757-61.
- [33.](#)
134. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. *Drug-induced lupus erythematosus.* *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
- [34.](#)
135. Cartee TV, Chen SC. *Sweet syndrome associated with hydralazine-induced lupus erythematosus.* *Cutis* 2012;89:121-4.
- [35.](#)
136. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. *Drug-induced lupus erythematosus.* *Autoimmunity* 2005;38:507-18.
- [36.](#)
137. Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, Smeeth L, Kim J, Evans S, *et al.* *Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study.* *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:588-96.
- [37.](#)
138. Aguirre Zamorano MA, López Pedrera R, Cuadrado Lozano MJ. *Drug-induced lupus.* *Med Clin (Barc)* 2010;135:124-9.
- [38.](#)
139. Lowe GC, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. *A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus.* *Br J Dermatol* 2011;164:465-72.
- [39.](#)
140. Atzori L, Pinna AL, Ferrel C, Aste N. *Pityriasis rosea-like adverse reaction: review of the literature and experience of an Italian drug-surveillance center.* *Dermatol Online J* 2006;12:1.
- [40.](#)
141. Calvo M, Fernández-Guarino M, Martín-Saez E, Carrillo R, Garate M. *Palmoplantar hyperkeratosis associated with losartan.* *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:463-6.
- [41.](#)
142. Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. *Pigmented purpuric dermatoses: an overview.* *Int J Dermatol* 2004;43:482-8.
- [42.](#)
143. Ball P. *Thrombocytopenia and purpura in patients receiving chlorothiazide and hydrochlorothiazide.* *J Am Med Assoc* 1960;173:663-5.
- [43.](#)
144. Foti C, Carbonara AM, Guida S, Antelmi A, Mazzocca A, Romita P, *et al.* *Frictional purpuric eruption associated with angiotensin II receptor blockers.* *Dermatol Ther* 2014;27:97-100.
- [44.](#)
145. Fry L, Baker BS. *Triggering psoriasis: the role of infections and medications.* *Clin Dermatol* 2007;25:606-15.
- [45.](#)

46. 146. Kim GK, Del Rosso JQ. *Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? understanding pathophysiology and clinical relevance.* J Clin Aesthet Dermatol 2010;3:32-8.
47. 147. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S. *Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies.* Acta Derm Venereol 2005;85:299-303.
48. 148. Heng MC, Heng MK. *Beta-adrenoceptor antagonist-induced psoriasiform eruption. Clinical and pathogenetic aspects.* Int J Dermatol 1988;27:619-27.
49. 149. Puig L, Goñi FJ, Roqué AM, Bordas FD, de Moragas JM. *Psoriasis induced by ophthalmic timolol preparations.* Am J Ophthalmol 1989;108:455-6.
50. 150. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Mertins K, Wagner SN, Goos M. *Tyrosine phosphorylation in psoriatic T cells is modulated by drugs that induce or improve psoriasis.* Dermatology 1995;191:217-25.
51. 151. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, Lipsker D. *Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis.* Br J Dermatol 2002;147:617-8.
52. 152. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. *Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions.* J Dermatol 1993;20:279-86.
53. 153. Wilkin J. *Exacerbation of psoriasis during clonidine therapy.* Arch Dermatol 1981;117:4.
54. 154. Takehara Y, Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. *Psoriasiform eruption induced by alpha1-adrenergic blocker, urapidil.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:577-8.
55. 155. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. *Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis.* JAMA Dermatol 2014;150:957-63.
56. 156. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. *Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study.* Br J Dermatol 2008;158:1299-307.
57. 157. Hu CH, Miller AC, Peppercorn R, Farber EM. *Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol.* Arch Dermatol 1985;121:1326-7.
58. 158. Wakefield PE, Berger TG, James WD. *Atenolol-induced pustular psoriasis.* Arch Dermatol 1990;126:968-9.
59. 159. Thakor P, Padmanabhan M, Johnson A, Pararajasingam T, Thakor S, Jorgensen W. *Ramipril-induced generalized pustular psoriasis: case report and literature review.* Am J Ther 2010;17:92-5.
60. 160. Kawamura A, Ochiai T. *Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis.* Eur J Dermatol 2003;13:406-7.
61. 161. Eriksen JG, Christiansen JJ, Asmussen I. *Postulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors.* Ugeskr Laeger 1995;157:3335-6.
62. 162. Macfarlane DG, Settas L. *Acute psoriatic arthropathy precipitated by oxprenolol.* Ann Rheum Dis 1984;43:102-4.
63. 163. Lavrijsen AP, Van Dijke C, Vermeer BJ. *Diltiazem-associated exfoliative dermatitis in a patient with psoriasis.* Acta Derm Venereol 1986;66:536-8.

64. 164. Kardaun SH, Scheffer E, Vermeer BJ. Drug-induced *pseudolymphomatous skin reactions*. Br J Dermatol 1988;118:545-52.
65. 165. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, *et al.* Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J Invest Dermatol 1994;103:34-41.
66. 166. Furness PN, Goodfield MJ, MacLennan KA, Stevens A, Millard LG. *Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril; histological study and comparison with early mycosis fungoides*. J Clin Pathol 1986;39:902-7.
67. 167. Kabashima R, Orimo H, Hino R, Nakashima D, Kabashima K, Tokura Y. *CD30-positive T-cell pseudolymphoma induced by amlodipine*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1522-4.
68. 168. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. *Cutaneous pseudolymphomas*. J Am Acad Dermatol 1998;38 (6 Pt 1):877-95.
69. 169. Henderson CA, Shamy HK. *Atenolol-induced pseudolymphoma*. Clin Exp Dermatol 1990;15:119-20.
70. 170. Viraben R, Lamant L, Brousset P. *Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia*. Lancet 1997;350:1366.
71. 171. Sawada Y, Yoshiki R, Kawakami C, Fukamachi S, Sugita K, Nakamura M, *et al.* Valsartan-induced drug eruption followed by CD30+pseudolymphomatous eruption. Acta Derm Venereol 2010;90:521-2.
72. 172. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. *Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series*. Cancer 2013;119:825-31.
73. 173. Shelley WB, Shelley ED. *Pseudolymphoma at site of clonidine patch*. Lancet 1997;350:1223-4.
74. 174. Magro CM, Crowson AN. *Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: a hypothesis*. Hum Pathol 1996;27:125-32.
75. 175. Kilic M, Ozturk F, Genc G, Guner SN, Yildiz L, Sancak R. *Sodium nitroprusside and toxic epidermal necrolysis*. Asian Pac J Allergy Immunol 2012;30:243-5.
76. 176. Baetz BE, Patton ML, Guilday RE, Reigart CL, Ackerman BH. *Amlodipine-induced toxic epidermal necrolysis*. J Burn Care Res 2011;32:e158-60.
77. 177. Alkurtass DA, Al-Jazairi AS. *Possible captopril-induced toxic epidermal necrolysis*. Ann Pharmacother 2003;37:380-3.
78. 178. Vlahovic-Palcevski V, Milic S, Hauser G, Protic A, Zupan Z, Reljic M, *et al.* *Toxic epidermal necrolysis associated with carvedilol treatment*. Int J Clin Pharmacol Ther 2010;48:549-51.
79. 179. Karaoui LR, Chahine-Chakhtoura C. *Fatal toxic epidermal necrolysis associated with minoxidil*. Pharmacotherapy 2009;29:460-7.
80. 180. Partanen J, Pohjola-Sintonen S, Mäkijärvi M, Härmä M. *Toxic epidermal necrolysis due to indapamide*. Arch Dermatol 1993;129:793.
81. 181. Wang YS, Tay YK, Kwok C. *Toxic epidermal necrolysis caused by alfuzosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist*. Arch Dermatol

- 2006;142:938.
182. Chan JC, Yap DY, Yeung CK. *Hydralazine-induced toxic epidermal necrolysis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. J Clin Pharm Ther 2014;39:322-4.
183. Flórez A, Rosón E, Conde A, González B, García-Doval I, de la Torre C, et al. *Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide, and latanoprost eyedrops*. J Am Acad Dermatol 2005;53:909-11.
184. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study*. J Invest Dermatol 2008;128:35-44.
185. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis*. N Engl J Med 1995;333:1600-7.
186. Rzany B, Mockenhaupt M, Norbert Hollander N, Zobel K, Stocker U, Schröder W, et al. *Very low risk for ace-inhibitors associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis based on prescription data in defined daily doses*. J Invest Dermatol 1994;102:619.
187. England JR, England JD. *Alopecia and propranolol therapy*. Aust Fam Physician 1982;11:225-6.
188. Graeber CW, Lapkin RA. *Metoprolol and alopecia*. Cutis 1981;28:633-4.
189. Fraunfelder FT, Meyer SM, Menacker SJ. *Alopecia possibly secondary to topical ophthalmic beta-blockers*. JAMA 1990;263:1493-4.
190. Parker LN, Lifrak ET, Odell WD. *Lack of a gonadal or adrenal androgenic mechanism for the hypertrichosis produced by diazoxide, phenytoin and minoxidil*. Biochem Pharmacol 1982;31:1948-50.
191. Bublin JG, Thompson DF. *Drug-induced hair colour changes*. J Clin Pharm Ther 1992;17:297-302.
192. Read GM. *Verapamil and hair colour change*. Lancet 1991;338:1520.
193. Daniel CR 3rd. *Onycholysis: an overview*. Semin Dermatol 1991;10:34-40.
194. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Rullo R, Festa V, et al. *Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:681-91.
195. Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Maté-Sánchez de-Val JE, Calvo-Guirado JL. *Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013;18:e49-55.
196. Madinier I, Berry N, Chichmanian RM. *Drug-induced oral ulcerations*. Ann Med Interne (Paris) 2000;151:248-54.
197. Aksdal E, Stokke T, Løkken P. *Methyldopa – Mouth mucosa ulcerations*. Nor Tannlaegeforen Tid 1979;89:504-5.
198. Mikeljevic J, Highet AS. *Nicorandil-induced leg ulceration without mucosal involvement*. Clin Exp Dermatol 2011;36:372-3.
199. Samarasinghe YP, Cox A, Feher MD. *Calcium channel blocker induced gum hypertrophy: no class distinction*. Heart 2004;90:16.

- [00.](#) 200. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. *Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review*. Drug Saf 2008;31:21-37.
- [01.](#) 201. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. *The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity*. Br J Dermatol 2005;