

عوارض پوستی داروها

دکتر مجتبی سرکندی

ناخواسته» یا «عارضه جانبی» گویند. اثرات ناخواسته یا ناشی از اثر فارماکولوژیک و شکل دارویی می‌باشند که قابل پیش بینی و وابسته به دوز هستند به عنوان شاهد می‌توان به گر گرفتگی در اثر مصرف آنتاگونیست های کلسیم و یا آلوپسی به دنبال استفاده از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک اشاره کرد و یا به اثر فارماکولوژیک و شکل دارویی وابسته نیستند مثل آنژیوادم ایجاد شده در اثر مصرف انالاپریل.

● اغلب در ماتوزهایی که با مصرف دارو همراه هستند، پایه آلرژیک دارند. بثورات ممکن است ۱۰-۸ روز پس از اولین مصرف دارو ظاهر شوند، اما احتمال آنکه ظهور آنها تا ۳ هفته یا بیشتر به تأخیر بیفتد، نیز وجود دارد. ۶۶

ایجاد بثورات در اثر داروبستگی به نوع آن دارو دارد. بعضی از داروها بسیار کم ایجاد بثورات می‌کنند (دیگوکسین، کلریدیتاسیم و سولفات آهن) در حالیکه تا ۵٪ افرادی که کوتریموکسازول، آمپی سیلین یا کار با مازپین استفاده می‌کنند، دچار بثورات دارویی می‌شوند (۱ و ۲).

گرچه هر دارو برای رسیدن به بازار فروش از مراحل گوناگون آزمایشات پیش بالینی،

در معالجات روزانه پزشکی، اغلب بیماران با دارو درمان می‌گردند. در این گونه موارد، ممکنست نشانه‌ها و علائم عوارض ناشی از درمان بیش از بیماری خود را نشان دهند. اگر پذیرفت که نمی‌توان از خطرات فارماکوتراپی قوی امروزی اجتناب کرد، بایستی این خطرات را به سرعت شناسایی نمود و عوارض جانبی ناشی از درمان را کاست.

آثار ناخواسته یک دارو به عواملی از قبیل «بیمار»، «پزشک»، «دارو» و ... بستگی دارد. برای مثال، بیماران با میزان کم N-استیل ترانسفراز که از ایزونیازید، سولفانامید یا داروهای دیگر استفاده می‌کنند، در مقایسه با «استیلاتورهای سریع» از عوارض جانبی پوستی بیشتری رنج می‌برند. در مورد بیمار از عوامل غیر ژنتیک متعدد دیگری نیز می‌توان سخن گفت که شامل: سن، سابقه، آلرژی، روش زندگی، بیماریهایی که قبلاً مبتلا شده است و ... می‌باشند. در طی این مقاله تنها نقش «داروها» بررسی می‌گردد و از بین عوارض گوناگون پوستی نیز فقط به بثورات جلدی پرداخته می‌شود (بررسی عوارض جانبی پوستی ناشی از داروها احتیاج به نگارش کتابی دارد).

* * * *

اگر دارویی بطور عمدی بیش از حد مصرف نشده باشد و اثر مشاهده گشته، درمانی، پیشگیرانه یا تشخیصی نباشد به آن «اثر

بالینی و ... عبور می‌کنند، بررسی‌های حیوانی و آزمایشات بالینی قادر به نشان دادن واکنش‌های پوستی و آلرژی‌ها نیستند. متأسفانه، هیچگونه آزمایش سالم و قابل اعتمادی برای تعیین اینکه دارویی ویژه باعث ایجاد بثورات پوستی در یک بیمار می‌شود، وجود ندارد. چالش‌های مستقیم با یک دارو معمولاً باعث آثار ناخواسته و غیر قابل اعتمادی است که ممکن است منجر به مرگ گردد.

99 شایع‌ترین نوع بثورات دارویی، اریتم توکسیک (سرخ‌ی سمی) است که ۵ درصد بثورات ناشی از دارو را تشکیل می‌دهند 66

تست Patch (آزمایش لکه‌ای) برای تشخیص حساسیت تماسی دارو (حساسیت آنتی بیوتیک موضعی) بکار می‌رود. به‌رحال، تست Patch در مقصود نشان دادن یک دارو مفید نخواهد بود، زیرا اغلب احتمال نتایج مثبت و منفی کاذب وجود دارد. تست خراش پوستی (Skin Prick Test) ارزش کمی دارد و استفاده از آن در بررسی واکنش‌های آنافیلاکتیک خطرناک می‌باشد. آزمایش‌های *in vitro* ممکنست در بعضی شرایط مثل داروهای ایجادکننده پورپورا مفید باشند اما در موارد دیگر غیرقابل اعتماد هستند. در اغلب موارد، تشخیص عوارض دارو براساس ظن بالینی است که با در نظر گرفتن تاریخچه دارو تأیید می‌شود (۱ و ۲).

داروهای می‌توانند بسیاری از بثورات را ایجاد کنند (۳):

- اریتم توکسیک (۴۵٪)
- کهیر (۲۵٪)
- اریتم مولتی فرم (۷٪)
- اگزما (۵٪، بدون در نظر گرفتن اگزمای تماسی)
- بثورات دارویی فیکسه (۳٪)
- حساسیت به نور (۳٪)
- موارد دیگر (۱۲٪): این موارد شامل لیخنوئید، پسوریازیس، نکرولیز اپیدرمی توکسیک، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، عوارض آکنه مانند، پیگمانتاسیون، اریتم نوذوزوم، پورپورا واسکولیت می‌گردند.

مدت زمانی که طول می‌کشد تا بثورات دارویی دیده شوند به دو عامل بستگی دارد:

۱- مکانیسم عمل دارو

۲- استفاده قبلی بیمار از دارو

99 اریتم مولتی فرم (سرخ‌ی چند شکلی) با آسیب هدف مانند مشخص می‌گردد. با این وجود، پاپول‌ها، ماکول‌ها و تاول‌های اریتماتوز ممکن است دیده شوند. 66 واکنش آلرژیک

اغلب درماتوزهایی که با مصرف دارو همراه هستند، پایه آلرژیک دارند. بثورات ممکنست ۱۰-۸ روز پس از اولین مصرف دارو ظاهر شوند اما احتمال آنکه ظهور آنها تا ۲ هفته یا بیشتر به تأخیر بیفتد، نیز وجود دارد. اگر بیمار قبلاً دارو را مصرف کرده و به آن حساس شده باشد،

بثورات خود را زودتر نشان می‌دهد.

بنابراین احتمال دارد تیپ یک واکنش حساسیت شدید با واسطه IgE ظرف چند ثانیه بروز کند (کهیر یا آنافیلاکسی در اثر پنی سیلین) در حالیکه اریتم توکسیک بثور (سرخی سمی بثور) (Exanthemous Toxic Erythema) ناشی از سولفانامید، ۲-۳ روز بعد ظاهر می‌گردد. الزامی نیست که حساسیت به یک دارو پس از اولین برخورد ایجاد شود؛ بعضی اوقات، بیمار پس از مصرف مکرر دارو به آن حساسیت پیدا میکند. ایجاد حساسیت ممکنست با بثورات پوستی همراه نباشد، اما پس از مصرف مجدد دارو، ۲-۳ روز بعد بثورات ظهور نمایند (۴ و ۲).

واکنش‌های غیر آلرژیک

مکانیسم‌های غیر ایمونولوژیک گوناگونی مسئول ایجاد بثورات دارویی هستند و ظهور این بثورات به دارو بستگی دارد. برای مثال، کدئین ممکنست آزاد شدن هیستامین از سلول‌های مست (Mast Cells) را تحریک کند و منجر به ایجاد کهیر ظرف چند دقیقه پس از مصرف شود. اثرات سمی داروهای سایتواستاتیک (آلوپسی یا پورپورای ناشی از ترمیوسیتوپنی) وقتی روی می‌دهند که مقدار مصرف دارو در حد سمی باشد. سمیت نوری که منجر به حساسیت به نور، مثلاً در اثر استفاده از دی متیل کلرتراسیکین می‌شود، احتمالاً وقتی ظهور پیدا می‌کند که بیمار همراه با مصرف دارو در معرض نور ماورابنفش با انرژی کافی قرار بگیرد. پیکمانتاسیون ناشی

از درمان باطلاماه‌ها طول می‌کشد تا بروز نماید (۲ و ۴).

اریتم توکسیک (سرخی سمی)

شایعترین نوع بثورات دارویی هستند و ۴۵٪ بثورات ناشی از دارو را تشکیل می‌دهند. این بثورات که به صورت ماکولوپاپولی، سرخ و شبه سرخکی می‌باشند، معمولاً در روی تنه بیش از دست، پا یا صورت دیده می‌شوند. احتمال بروز آنها در سرتاسر بدن نیز وجود دارد (اریترودرم) و به مدت ۱۰-۵ روز باقی خواهند ماند.

داروهایی که این عارضه را ایجاد می‌کنند می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

الف - داروهایی که تا ۵٪ افراد را تحت تأثیر می‌دهند.

■ پنی سیلین‌ها / سفالوسپورین‌ها

■ سولفونامیدها (اعم از آنتی بیوتیک‌های

سولفونامید، داروهای ضد دیابت

سولفونیل‌اوره و مدرهای تیازیدی)

■ کاربامازپین

■ طلا

■ نالیدیکسیک اسید

■ آلوپورینول

ب - داروهایی که ۴٪ - ۱٪ افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

■ ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی

■ نیتروفورانتوئین

■ فنی توئین

■ ایزونیاژید، استرپتومایسین،

پاراآمینوسالی سیلیک اسید

در ماتیت فلسی (Exfoliative dermatitis):

شدیدترین شکل اریتم توکسیک می‌باشد.

این بثورات بسیار فلسی هستند، در آن‌ها ترشح های التهابی وجود دارد، اغلب باتب و لنفادنوپاتی همراه می‌باشند، ممکنست در تنظیم دمای بدن اختلال ایجاد کنند. دراین بیماری وجود عفونت های ثانویه شایع است، نارسایی قلب با برون ده زیاد ممکنست بصورت ناگهانی به وجود آید (به خصوص در افراد مسن و کسانی که قبلاً به بیماریهای قلبی مبتلا بوده‌اند). در اثر پوسته ریزی گسترده واز دست دادن پروتئین، ایجاد هیپوآلبیمنمی می‌کند (۵ و ۲).
کهریر (۲ و ۶)

احتمال دارد با واسطه ایمونولوژیک یا غیر ایمونولوژیک باشد.

بثورات با واسطه ایمونولوژیک:

اگر بیمار قبلاً حساس شده باشد، ممکنست طی چند ثانیه یا چند دقیقه پس از تجویز دارو اتفاق بیفتد (تیپ یک حساسیت شدیدبا واسطه IGE) یا ۱۰-۸ روز بعد از تجویز، بعنوان بخشی از سندرم بیماری سرم (Serum Sickness Syndrome) (تیپ سوم حساسیت شدید با واسطه کمپلکس ایمنی) روی دهد. مهمترین داروهای ایجاد کننده آن عبارتند از:

■ پنی سیلین ها

■ سولفونامیدها (اعم از آنتی بیوتیک های سولفونامید، داروهای ضد دیابت سولفونیل اوره و مدرهای تیازیدی)

■ سرم

■ سفالوسپورین ها

■ کربی مازول

■ آدرنوکورتیکوتروفین سنتتیک

■ فنی توئین

■ مترونیدازول

بثورات با واسطه غیر ایمونولوژیک:

داروهای معینی ممکنست دگرانولاسیون مستقیم سلول های مست (Mast Cells) را تحریک کنند و در نتیجه باعث آزادی هیستامین و دیگر میانجی های فعال کننده عروق شوند. اسامی برخی از این داروها در زیر مشاهده می‌شود:

■ آسپرین و سالی سیلات های دیگر

■ کدئین

■ مرفین

■ آتروپین

■ پیلوکارپین

اریتم مولتی فرم (سرخی چند شکلی) (۲ و ۵)

اریتم مولتی فرم با آسیب هدف مانند مشخص می‌گردد، با این وجود، پاپول ها، ماکول ها و تاول های اریتماتوز ممکنست دیده شوند. معمولاً به صورت انبوه روی دست ها و پاها ایجاد می‌گردند. کف دستها و پاها را درگیر می‌سازند. در موارد شدید، احتمال نکروزلیز (Necrolysis) اپی درمی و صدمات خونریزی دهنده وجود دارد.

داروهایی که این نوع از بثورات را ایجاد می‌کنند در لیست زیر دیده می‌شوند (همین داروها سندرم استیونس جانسون را نیز به وجود می‌آورند).

■ سولفونامیدها (اعم از آنتی بیوتیک های سولفونامید، داروهای ضد دیابت سولفونیل اوره و مدرهای تیازیدی)

■ باریتوراتها

■ کاربا مازپین

■ فنی توئین

■ پنی سیلین ها

■ ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی (به خصوص پیروکسی کام)

سندرم استیونز - جانسون : فرم شدید تاول دار اریتم مولتی فرم می‌باشد، همراه با آسیب مخاط تناسلی و دهانی است که ملتحمه چشم را نیز درگیر می‌سازد. معمولاً تاول‌های پوستی گسترده هستند.

●● **بثورات دارویی فیکسه هر بار در همان محلی ایجاد می‌گردد که دارو استفاده می‌شود.** دارویی که بیش از همه این نوع بثورات را ایجاد می‌کند، فنل فتالئین است که در بسیاری از فرآورده‌های مسهل OTC وجود دارد. 66

واکنش‌های دارویی اگزمایی (۱ و ۲ و ۴)

وقتی داروها بصورت موضعی استفاده می‌شوند، بسیاری از آنان می‌توانند اگزمای حساسیت تماسی (تیپ چهار حساسیت شدید باواسطه سلولی) را تحریک کنند. میزان حساس سازی خارجی بعضی آنتی بیوتیک‌ها (پنی سیلین و سولفونامیدها) آنقدر زیاد است که به صورت موضعی مصرف نمی‌شوند. اگر شخصی با استفاده موضعی یک دارو نسبت به آن حساس شده باشد، به هنگام مصرف سیستمیک آن، بثورات اگزمایی مشاهده می‌گردد. حساسیت متقاطع بین بعضی ترکیبات وجود دارد، مثلاً وقتی فردی به نئومایسین موضعی حساس است، احتمال دارد به هنگام مصرف استرپتومایسین تزریقی

واکنش اگزمایی به وجود آید. تست Patch در

چنین مواردی مفید است. داروهای ایجاد کننده آن عبارتند از (به غیر از اگزمای تماسی):

■ سولفونامیدها (اعم از آنتی بیوتیک‌های سولفونامید، داروهای ضد دیابت سولفونیل اوره و مدرهای تیازیدی)

■ β بلاکرها

■ فوسیدین

■ دی فنیل هیدرامین

■ استرپتومایسین (واکنش متقاطع بانئومایسین)

■ آمینوفیلین

بثورات دارویی فیکسه (خارش دار) (۱، ۲، ۷)
داروهای زیر این نوع بثورات را ایجاد می‌کنند:

■ فنل فتالئین

■ باربی توراتها

■ ضد التهاب‌های غیر استروئیدی

■ پاراستامول

■ تتراسیکلین ها

■ کدئین

■ کلردیازپوکساید

■ سولفونامیدها (اعم از آنتی بیوتیک‌های سولفونامید، داروهای ضد دیابت سولفونیل اوره و مدرهای تیازیدی)

بثورات دارویی فیکسه هر بار در همان محلی ایجاد می‌گردد که دارو استفاده می‌شود. دارویی که بیش از همه این نوع بثورات را ایجاد می‌کند، فنل فتالئین است که در بسیاری از فرآورده‌های مسهل OTC وجود دارد. احتمال دارد این ترکیبات اتفاقاً مصرف

شوند و بیمار استفاده از آنها را نکر نکند (اغلب داروی مهمی تلقی نمی‌گردد). این صدمات اغلب دردناک هستند و ممکنست باعث احساس سوزش شوند و به شکل بیضی با حدود کاملاً مشخص و یا پلاک‌های اریتماتوز گرد که بعضی اوقات تاولی هستند، بروز می‌کنند و معمولاً قطری حدود ۲۰ میلی متر دارند، اگر چه بثوراتی با قطر حدود ۱۰ سانتی‌متر نیز مشاهده شده‌اند.

این بثورات بعد از ۲-۱ روز بنفش رنگ می‌شوند، معمولاً ۱ تا ۳ لکه ایجاد می‌گردد اما تا ۲۰ لکه نیز گزارش گشته است. اغلب بثورات روی دست‌ها، پاها، حشفه یا لب‌ها وجود دارند. این بثورات ۷-۱۰ روز بعد ناپدید می‌شوند و به جای آنها، لکه‌های هیپرپیگمانته باقی می‌مانند.

حساسیت به نور (۱، ۲ و ۸)

داروهایی که این نوع بثورات را به وجود می‌آورند در زیر مشاهده می‌گردند:

- تتراسیکلین‌ها (به خصوص کلرتتراسیکلین هیدروکلراید و داکسی‌سیکلین)
 - فنوتیازین‌ها
 - آمیودارون
 - نالیدیکسیک اسید
 - کلرپرومازین
 - سولفونامیدها (اعم از آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامید، داروهای ضد دیابت سولفونیل‌اوره و مدرهای تیازیدی)
 - پسورالن (سمیت نوری که برای درمان استفاده می‌گردد).
- این داروها حساسیت پوست به نور

ماورابنفش را افزایش می‌دهند و به هنگام قرار گرفتن در معرض نور باعث تحریک بثورات می‌شوند. مناطق درگیر صورت (به غیر از محل‌هایی که بصورت طبیعی نور به آنها نمی‌تابد، مثل پلک بالایی، زیر چانه و پشت گوش‌ها) پشت دست‌ها، پشت گردن و نقاط دیگر (بسته به نوع لباس) می‌باشند.

بثورات دارویی دیگر

واکنش‌های دارویی لیخنوئید (Lichenoid drug reactions): شبیه لیخن پلانوس می‌باشد و معمولاً بعد از اینکه بیمار چند هفته دارو را مصرف کرده، بروز می‌نماید. در مقایسه با لیخن پلانوس ایدیوپاتیک (که بثورات معمولاً یک شکل هستند)، بثورات لیخنوئید ناشی از دارو ممکنست مثل پاپول‌های لیخنوئید فلسی و اگزمایی باشند. این آسیب مخاط دهان و به ویژه سطح خم شونده معج یا حشفه را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند (نقاط مشخصه برای لیخن پلانوس ایدیوپاتیک) (۹).

●● اگر دارویی بطور عمدی بیش از حد مصرف نشده باشد و اثر مشاهده گشته، درمانی، پیشگیرانه یا تشخیصی نباشد به آن «اثر ناخواسته» یا «عارضه جانبی» گویند. ●●

پسوریازیس: داروهای متعددی (لیتیم، داروهای ضد مالاریا، β -بلاکرها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی) می‌توانند پسوریازیس که قبلاً وجود داشته، تشدید کنند.

در بیماران مبتلا به پسوریازیس، ممکنست قطع کورتیکواستروئیدها تبدیل پسوریازیس با پلاک پایدار به پسوریازیس با پوستول عمومی حاد را تشدید کند. کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی که برای درمان پسوریازیس با پلاک پایدار برای مدت طولانی استفاده می‌شود. ممکنست منجر به گسترش پسوریازیس پوستولی گردد (۱۰).

تکرولیز اپیدرمی توکسیک (۱۱):

تقریباً در ۱٪ موارد کشنده است. پوست تاول زده با پوست کندی سطحی که در بعضی نقاط پوست کنده نشده است و سائیده به نظر می‌رسد. این صدمات ممکنست در هر منطقه از پوست بروز کند و اغلب سطح مخاطی نیز درگیر می‌شود. وقتی شدت صدمه گسترده است، بایستی از بیمار در بخش سوختگی به خوبی مراقبت کرد. داروهای ایجادکننده آن همان داروهایی هستند که مسئول به وجود آمدن اریتم مولتی فرم و سندرم استیونس جانسون می‌باشند. این صدمات اغلب در اثر دارو ایجاد می‌گردد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک: با تعداد زیادی از داروها به وجود می‌آید. مهمترین داروهایی که باعث ایجاد آن هستند. هیدرالازین، پروکائین آمید، α -متیل دوپا، پنی‌سیلامین و فنی‌توئین می‌باشند.

بثورات فولیکولیتیک و آکنه مانند: اغلب بخاطر درمان با هورمون‌ها ایجاد می‌شود، اما بعضی داروها می‌توانند بثورات پوستولی / پاپولی بوجود آورند که مهمترین آنها عبارتند از:

■ کورتیکواستروئیدهای سیستمیک

■ کنتراسپتیوهای خوراکی حاوی پروژستوژنهای آندروژنی (به خصوص لونورژسترون)

■ آندروژن‌ها

■ لیتیم

■ هالوژنها

■ داروهای ضد تشنج

■ سیکلوسپورین

■ ایزونیاژید

■ پیگمانتاسیون: بسیاری از داروها با مکانیسم‌های متفاوت، مسئول تغییر رنگ پوست می‌باشند:

■ کنتراسپتیوهای خوراکی

■ داروهای ضد مالاریا

■ فنی‌توئین

■ طلا / نقره

■ فنوتیازین‌ها

■ آمیودارون

■ مینوسایکلین هیدروکلراید

■ فن‌فرمین

■ داروهای سایتوتوکسیک

اریتم نودوزوم: احتمالاً کنتراسپتیوهای خوراکی و سولفونامیدها تنها داروهایی هستند که اریتم نودوزوم ایجاد می‌کنند. بوجود آوردن اریتم نودوزوم را به بسیاری از داروها نسبت می‌دهند اما در اغلب موارد، مدارک بی‌اساس هستند و احتمالاً این داروها بندرت علت ایجاد آن می‌باشند.

پورپورا و واسکولیت: داروها با سه مکانیسم

ایجاد پورپورا می‌کنند.

■ کاهش انعقاد خون

■ کاهش تعداد پلاکت‌ها

■ تخریب عروق خونی

■ مصرف بیش از حد داروهای انعقادی:

ممکنست در اثر مصرف مستقیم مقادیر بیش از حد داروهای ضد انعقادی یا افزایش فراهمی زیستی آن (مثلاً با مصرف سولفونامیدها) ایجاد می‌شود.

تـرمبوسیتوپنی: بعضی از داروها (داروهای سایدوتوکسیک) ممکنست تولید پلاکت‌ها را کاهش دهند و بعضی دیگر (کینین یا کلروتیازید) می‌توانند تخریب پلاکت‌ها را افزایش دهند.

واسکولیت: تخریب التهابی عروق خونی باعث نشت گلبول‌های قرمز به پوست (پورپورا) می‌شوند.

اگر چه واسکولیت یک واکنش دارویی غیر شایع می‌باشد، بسیاری از داروها بر ایجاد آن دلالت می‌کنند. مهمترین داروهایی که مسئول

■ ایجاد آن‌هستند، عبارتند از:

■ سولفونامیدها

■ ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی

■ آلوپورینول

■ کینین

■ پروپیل تیوئوراسیل

واکنشی غیر شایع، اما مهم، که بر اثر مصرف داروهای ضد انعقادی روی می‌دهد، انفارکتوس خونریزی‌دهنده در پوست می‌باشد. چند روز پس از شروع درمان با داروهای ضد انعقادی (اغلب اوقات وارفارین)، یک یا چند منطقه پوست (تا قطر ۳۰ سانتی‌متر) نکروزه و کبود می‌شود. این صدمات نتیجه مصرف بیش از حد داروی ضد انعقادی نیست.

بهبود مناطق نکروزه آهسته می‌باشد و احتمالاً برداشتن با جراحی یا پیوند لازم است (۱۲).

منابع:

1. Zücher K, Krebs A. Cutaneous Drug Reactions. 2nd Ed. Karger. Basel; 1992:1-231
2. Mackie RM. Clinical Dermatology An Illustrated Textbook. 2nd Ed. Oxford Medical Publications. Oxford; 1986:226-240
3. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Rook wilkinson, Ebling Textbook of Dermatology 5th ed. Blackwell. Oxford; 1992:45-105
4. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous Drug Reactions: Clinical Types and Causative agents. Acta Derm Venerol. 1989;69:223-226
5. Albengres E, Gruillaume JC, Chevais M. A case Study of recurrent erythema With repetitive uses of Drugs. Therapie 1983;36:77-82
6. Anfosso - Capra F, Phillip - Joet F, Arnaud A. Occurrence of Cold urticaria during Venom Desensitization. Dermatologica.1990; 180:276-280
7. Ackroyd JF. Fixed Drug Eruptions. Br Med J. 1985;290:1533-1537
8. Addo HR, Ferguson J, Frain - Bell W. Drug - Induced Photosensitivity: A study of 333 Subjects. Br j dermatol. 1987;116:749-760
9. Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z. lichenoid drug eruptions. J Dermatol. 1989;16:330-334
10. Abel EA, Diciccio LM. Drugs in exacerbation of Psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1986;15:1007-1022
11. Asad SI, Murdoch R, Youlten LJ. Toxic Epidermal necrolysis. Ann Allergy. 1988;61:219-222
12. Arotyunov V: the interrelationships between drug allergy and allergie Vasculitis of the Skin. Dermatologica. 1989:178:75-85