



واکنش‌های پوستی ناشی از داروها

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر نیایش محبی^۱، دکتر شیوا فاتحی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲. دانشجوی داروسازی تهران

باعث افزایش ایجاد حساسیت‌های پوستی می‌شود
عبارتند از:

۱- وزن مولکولی < 4000 دالتون (مثل انسولین
اریتروپویتین)

۲- وجود پروتئین بیگانه یا پلی‌پپتید بزرگ با
منشا غیر انسانی (مثل استرپتوکیناز، انسولین با
منشا گاو یا خوک، منوکلونال آنتی‌بادی chimeric
مشتق از موش)

۳- قابلیت اتصال مولکول دارویی یا متابولیت
فعال آن به یک پروتئین حامل و ایجاد یک آنتی‌ژن
(مثل پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها)

عوارض پوستی ناشی از داروها به دو دسته حاد
و مزمن طبقه‌بندی می‌شوند:

عوارض حاد شامل: بشورات قرمز رنگ، کهیر
آنژیوادم، آنافیلاکسی، Fixed drug eruption

ADR یا عوارض ناخواسته دارویی یکی از
مشکلات و نگرانی‌های اصلی نظام سلامت
است که در حدود ۱/۱ تا ۱ درصد از بیمارانی که
از داروهای سیستمیک استفاده می‌کنند رخ می‌دهد
میزان مرگ و میر ناشی از ADR برای بیماران
بستری در بیمارستان حدود ۰/۳ درصد است.
پوست بزرگترین اندام بدن است و واکنش‌های
ناخواسته پوستی به واسطه داروها یک مشکل
عمده محسوب می‌شود.

تقریباً ۲ درصد عوارض داروهای ایجادکننده
بشورات جلدی طبق تعریف WHO، از واکنش‌های
جدی محسوب می‌شوند. مکانیسم دقیق برای
ایجاد واکنش‌های پوستی ناشی از داروها کاملاً
معلوم نیست و می‌تواند ناشی از واکنش‌های
ایمنی و غیرایمنی بدن باشد. عوامل خطری که

تیپ ۶)، بثورات ناشی از توکسین‌های باکتریایی GVHD حاد، بیماری کاوازاکی.

داروهایی که این عارضه را ایجاد می‌کنند عبارتند از: پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها، ضد تشنج‌ها و آلوپورینول.

اولین اقدام درمانی قطع داروی ایجادکننده عارضه است (گرچه اگر داروی مورد نظر برای درمان ضروری باشد، می‌توان مصرف دارو را تا زمانی که یک واکنش جدی‌تر و خطرناک رخ نداده ادامه داد). از کورتیکواستروئیدهای موضعی و سیستمیک و یا داروهای تب‌بر هم می‌توان استفاده کرد. ضایعات معمولاً ۱۴-۷ روز بعد از قطع دارو برطرف می‌شوند.

Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis □

کهیر (Hives) یک واکنش حاد، گذرا و رایجی است که گاهی اوقات به صورت تظاهرات جلدی ناشی از آنافیلاکسی ظاهر می‌شود. این عارضه به صورت پلاک و یا پاپول‌های قرمز رنگ و متورم خارش‌دار و monomorphic دیده می‌شود.

شروع علائم سریع و گاهی اوقات در حد چند دقیقه است و ضایعات از چند ساعت تا حداکثر ۲۴ ساعت طول می‌کشند. ضایعات جدید ممکن است بعد از این مدت دوباره ایجاد شوند.

در مقابل آنژیوادم شامل درگیری بافت‌های جلدی و زیر جلدی است که به صورت ضایعات متورم صورتی یا بی‌رنگ در صورت، ناحیه buccal زبان، حنجره و حلق دیده می‌شود.

آنافیلاکسی می‌تواند بیشتر سیستم‌های بیشتری از بدن را درگیر کند که حتی می‌تواند منجر به شوک و مرگ شود.

Hypersensitivity syndrom، سندروم استیون‌جانسون، Toxic epidermal necrosis، نکرورز ناشی از وارفارین (warfarin-induced skin necrosis)، واسکولیت، Photosensitivity (AGEP) acute generalized exanthematous، pustulosis، serum sickness-like reaction.

عوارض مزمن شامل لوپوس ناشی از داروها آکنه ناشی از داروها و تغییر پیگمانتاسیون‌های پوستی است.

Acute Drug-induced Skin Disorders ■

Erythematous Reactions □

این واکنش‌ها از رایج‌ترین عوارض ناخواسته پوستی محسوب می‌شوند که به‌عنوان واکنش‌های حساسیتی با واسطه سلولی و از نوع تاخیری تیپ IV در نظر گرفته می‌شود. معمولاً ۱۴-۴ روز بعد از شروع مصرف دارو ظاهر می‌شوند (در بعضی موارد حتی ۲-۱ روز بعد از قطع دارو ظاهر می‌شوند) و در صورت استفاده مجدد از دارو این عارضه سریعتر رخ می‌دهد.

ضایعات به شکل ماکول‌ها و یا پاپول‌های متقارن هستند که ممکن است خارش‌دار نیز باشند و معمولاً قبل از پیشرفت در تمام بدن، روی تنه و یا اندام فوقانی ظاهر می‌شوند. بیمار ممکن است تب خفیف نیز داشته باشد، گرچه غشاهای مخاطی بدن معمولاً درگیر نمی‌شود. ضایعات باید در ۴۸ ساعت اول، پی‌گیری شوند تا تبدیل به یک ضایعه خطرناک نشوند.

تشخیص افتراقی برای بیماران با این اختلال عبارت است از: بثورات ویروسی (مثل EBV، HSV

with eosinophilia and systemic symptoms شناخته می‌شود. یک عارضه exanthematous همراه با تب، لنفوآدنوپاتی همراه با درگیری ارگان‌های متعددی از بدن است. DRESS عمدتاً در نژاد آفریقایی رخ می‌دهد و در صورتی که درمان نشود می‌تواند کشنده باشد.

راش و تب معمولاً علایم اولیه هستند که عمدتاً صورت، قسمت فوقانی تنه و قسمت‌های انتهایی درگیر می‌کند و ممکن است همراه با ادم صورت نیز باشد. هپاتیت شدید علت اصلی مرگ ناشی از این سندروم است. اتوزینوفیلی غالب متداول است و افزایش سطح آمینوترانسفرازها، آلكالین فسفاتاز و بیلی روبین در ۵۰ درصد بیماران رخ می‌دهد. DRESS عمدتاً ۶-۱ هفته بعد از شروع مصرف دارو رخ می‌دهد.

میزان بروز این سندروم حدود ۱ در هر ۱۰۰۰ تا ۱ در هر ۱۰۰۰۰ بیمار مصرف‌کننده داروهای ضدتشنج است. قطع سریع داروی مورد نظر لازم است ولی منجر به بهبودی کامل بیمار نمی‌شود. ادامه درمان با کورتیکواستروئید موضعی برای علایم پوستی و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای علایم قلبی و ریوی می‌تواند استفاده شود. عود راش و هپاتیت ممکن است با قطع کورتون دیده شود. راش و درگیری‌های احشایی ممکن است تا چند هفته بعد از قطع دارو باقی بماند.

Stevens-johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

SJS و TEN سندروم‌های تهدیدکننده حیات ولی نادر هستند.

۷۰ درصد موارد این دو ناشی از دارو هستند. میزان

در واقع، آنژیوادم و کهیر می‌توانند منجر به آنافیلاکسی نیز شوند.

این ۳ عارضه یا ناشی از واکنش‌های حساسیتی تیپ ۱ به واسطه Ig E هستند یا ناشی از واکنش‌های آنافیلاکتوئید با واسطه هیستامین یا سایر میانجی‌های التهابی می‌باشند.

اقدام درمانی اصلی در این‌جا نیز قطع داروی مورد نظر است. آنتی‌هیستامین (مسدد H₁) کورتیکواستروئید سیستمیک و اپی نفرین هم می‌توانند استفاده شوند.

موارد مثالی از واکنش‌های آنافیلاکتوئید، واکنش به مواد حاجب عکس برداری، کهیر ناشی از اوبیویدها و سندروم مرد قرمز (Red Man Syndrome) ناشی از ونکومايسين می‌باشد.

Fixed-drug Eruptions □

این بثورات به صورت ضایعات خارش دار، قرمز و برجسته که می‌تواند تبدیل به بلیستر یا پلاک شود. حس سوزش نیز ممکن است وجود داشته باشد. ضایعات معمولاً در عرض چند دقیقه یا چند روز از شروع مصرف دارو شروع شده و در عرض چند روز خوب می‌شوند. با این وجود، هایپرپیگمانته شدن پوست ممکن است تا ماه‌ها باقی بماند. بثورات می‌توانند در هر جایی از بدن ایجاد شوند و حتی می‌توانند غشاهای مخاطی را نیز درگیر کنند. وقتی داروی ایجادکننده عارضه دوباره تجویز می‌شود ضایعات دقیقاً در همان جای قبلی ایجاد می‌شود. قطع داروی مصرفی اولین اقدام درمانی است. مکانیسم ایجاد این عارضه شناخته شده نیست.

Drug Hypersensitivity Syndrome □

این سندروم که به‌عنوان drug rash (DRESS)

نامنظم و به صورت ماکول همراه با پورپورا (لخته شدن خون زیر پوست) دیده می‌شود. بیماران دارای Nikolsky's sign مثبت و بلیسترهای شل و آویزان هستند. همچنین جدا شدن پوست به دنبال نکروز نیز رخ می‌دهد. حداقل در ۸۵ درصد بیماران غشاهای مخاطی (buccal, genital, چشمی، بینی) نیز درگیر می‌شوند. همچنین اپی‌تلیوم دستگاه گوارش و تنفس هم می‌تواند درگیر شود. افزایش آنزیم‌های کبدی و لکوپنی، از دست دادن حجم، افت فشار خون و اختلال‌های الکترولیتی و عفونت نیز ممکن است رخ دهد گرچه این ۲ سندروم غالباً با آنوزینوفیلی همراه نیست. SJS در ۱۰-۵ درصد بیماران و TEN در بیش از ۳۰ درصد بیماران کشنده است.

اولین اقدام درمانی قطع داروی مصرفی است. درمان عمدتاً حمایتی و علامت درمانی است. هیچ درمان دیگری از نظر جهانی تایید شده نیست، حتی بر سر استفاده از کورتیکواستروئید و سایر درمان‌ها نیز هنوز اختلاف نظر است.

Warfarin-induced Skin Necrosis □

این عارضه یک عارضه نادر ولی جدی است که می‌تواند ۳-۵ روز بعد از شروع مصرف وارفارین رخ دهد. پلاک‌های قرمز و دردناکی که نکروزه شده و تبدیل به بلیسترهای خونریزی‌دهنده و زخم می‌شود. این اختلال در حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰ بیمار مصرف‌کننده وارفارین رخ می‌دهد. بیمارانی که نقص ژنتیکی در پروتئین C دارند خطر بالاتری برای ابتلا به این عارضه دارند.

درمان این عارضه عمدتاً حمایتی است و وارفارین را باید قطع کرد و ویتامین K و هپارین و منوکلونال آنتی‌بادی (پروتئین C خالص شده)

بروز SJS حدود ۱/۷-۱ مورد در حالی که میزان بروز TEN حدود ۱/۲-۰/۴ مورد به ازای هر میلیون نفر - سال است. خطر بروز این دو عارضه در بیماران HIV خیلی بیشتر است. در بسیاری از منابع، SJS و TEN را به‌عنوان طیف وسیعی از عوارض پوستی ناشی از داروها در نظر می‌گیرند ولی تعریف این دو عارضه در طول سال‌ها تغییر یافته است.

بر اساس درصد پوست کنده شده این ۲ از هم تفکیک می‌شوند. اگر کمتر از ۱۰ درصد از BSA (Body Surface Area) درگیر شود، SJS محسوب می‌شود. بین ۱۰-۳۰ درصد یعنی SJS به همراه TEN و بیشتر از ۳۰ درصد یعنی TEN.

مکانیسم اصلی شناخته شده نیست ولی با این وجود بشورات اولیه ناشی از یک واکنش سایتوتوکسیک با واسطه سلول‌ها بر علیه سلول‌های اپی‌درم است. یک زمینه ژنتیکی می‌تواند برای SJS و TEN وجود داشته باشد. بر اساس یک رابطه قوی بین آلل ۱۵۰۲ HLA-B و SJS ناشی از کاربامازپین و بین آلل HLA-B5801 و SJS ناشی از آلوپورینول که در یک جمعیت خاص از چینی‌ها بررسی شده است. معمولاً علائم خیلی حاد است و در عرض ۴ هفته بعد از شروع مصرف دارو آغاز شده و حتی می‌تواند تا چند روز بعد از قطع مصرف دارو نیز رخ دهد. اگر دارو بعد از قطع مجدداً مصرف شود بشورات سریعتر از قبل ظاهر می‌شوند.

علائم اولیه شامل تب، گلودرد و سوزش چشم‌ها است. بلیسترهای پوست همراه با ضایعات مخاطی و جدا شدن پوست و پوسته پوسته شدن ۱-۲ روز دیرتر شروع می‌شود. راش‌ها ممکن است کل بدن را دربر بگیرند. ضایعات پوستی به شکل‌های

می‌توان تجویز کرد.

Drug-induced Vasculitis (DIV) □

به‌عنوان هر واسکولیت التهابی که به واسطه یک داروی خاص ایجاد می‌شود، تعریف می‌گردد. مکانیسم اصلی ناشناخته است. ضایعات می‌تواند بشورات پورپوریک قابل لمس یا راش‌های ماکولوپاپولار باشد. زخم و ندول، بلیسترهای خونریزی‌دهنده و بیماری Raynaud هم می‌تواند اتفاق بیفتد. اعضای دیگری به جز پوست هم می‌تواند درگیر شود. DIV ممکن ۲۱-۷ روز بعد از شروع دارو رخ دهد. قطع سریع داروی مورد نظر می‌تواند به بهبودی فرد کمک کند. در موارد خیلی شدید، کورتیکواستروئیدهای یا داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی ممکن نیاز باشد. تقریباً داروهای موجود در تمام دسته‌های دارویی می‌توانند DIV ایجاد کنند.

Serum Sickness-like Reactions □

این واکنش همراه با تب، کهیر، درد مفاصل و لنفوآدنوپاتی بروز می‌کند. ۳-۱ هفته بعد از شروع دارو ایجاد می‌شود. کمپلکس‌های ایمنی، واسکولیت و درگیری‌های کلیوی وجود ندارد. تقریباً ۱ در هر ۲۰۰۰ کودک تحت درمان با Cefactor ممکن است این عارضه را تجربه کنند. همچنین ماینوسایکلین و یا پنی‌سیلین‌ها و پروپرانولول هم می‌توانند این عارضه را ایجاد کنند.

اقدام درمانی اصلی قطع داروی مورد نظر است. کورتیکواستروئید سیستمیک می‌تواند برای علائم شدید تا ۵ روز استفاده شود.

Acute Generalized Exanthema-tous Pustulosis (AGEP) □

AGEP یک عارضه نادر ولی حاد و چرکی است.

با وجود این‌که ویروس‌ها و یا جیوه نیز می‌توانند این عارضه را ایجاد کنند، ولی ۹۰ درصد موارد علت ناشی از دارو است. AGEP با تب و قرمزی‌های منتشر شناخته می‌شود. ضایعات همراه با سوزش و خارش می‌باشد. بیماران ممکن است دچار ادم صورت، تورم دست‌ها و درگیری غشاهای مخاطی نیز شوند. پوسچول‌ها کوچک و nonfollicular هستند. ضایعات ممکن است ۲-۱ هفته طول بکشند و با پوسته‌ریزی‌های سطحی برطرف شود. اقدام درمانی اصلی قطع دارو و دادن کورتیکواستروئید موضعی، تب بر، کورتون سیستمیک می‌باشد.

Photosensitivity □

این یک عارضه ناخواسته است که با دوزهایی از ضدآفتاب که به‌طور معمول Safe است، دیده می‌شود. این عارضه می‌تواند ایدیوپاتیک باشد یا حتی به واسطه photosensitizer اندوزن یا آگزوزن مثل داروها رخ دهد. این عارضه می‌تواند به صورت حساسیت به نور (photoallergy) یا سمیت با نور (phototoxicity) خود را نشان دهد. بعضی از داروها می‌توانند هر دو عارضه را ایجاد کنند. سمیت با نور یک عارضه رایج و قابل پیش‌بینی است. داروهایی که باعث واکنش‌های phototoxic می‌شوند، نور UVA را جذب می‌کنند. هیچ مکانیسم ایمنی در ایجاد این عارضه دخیل نیست. شروع عارضه با یک حس سوزش در پوست همراه هست. در بیمارانی که دچار آفتاب سوختگی‌های خیلی شدید می‌شوند پوست‌های پیریگمانته می‌شود. این واکنش فقط در قسمت‌هایی از پوست که در معرض آفتاب است رخ می‌دهد.

واکنش‌های غیر شایع‌تری از phototoxicity

و نامشخص طبقه‌بندی می‌شوند. اصلی‌ترین یافته‌های بالینی در این بیماران عوارض عضلانی - اسکلتی (درد مفاصل، درد عضله و آرتريت) و عوارض معمول (تب، ضعف بی‌اشتهایی و کاهش وزن) است. بعضی از داروها نیز باعث اختلال‌های کبدی، مشکلات ریوی و علائم پوستی می‌شوند. علائم پوستی از قبیل راش پروانه‌ای کلاسیک در DIC نادر است به جز در مورد داروهای کینیدین و هیدرالازین که به ترتیب ۳۹ درصد و ۱۰-۳۴ درصد است. شروع علائم می‌تواند حاد باشد ولی غالباً به صورت یک پروسه آرام و تدریجی است که ماه‌ها بعد از شروع مصرف دارو ایجاد می‌شود. مصرف دوباره دارو باعث می‌شود، علائم سریعتر، در عرض ۱-۲ روز ظاهر شوند.

Subacute Cutaneous Lupus (SCLE) □ Erythematosus

یک نوعی از لوپوس ناشی از دارو است که غالباً با داروهای ضد فشار خون calcium channel blockers، ACEIs (beta-blockers، and thiazide diuretics)، مهارکننده‌های HMG COA reductase، ضدقارچ‌های خوراکی (تریبنافین و گریزوفلووین)، ضدافسردگی‌ها (بوپروپیون) و مهارکننده‌های TNF (etanercept، infliximab) adalimumab دیده می‌شود. این نوع لوپوس با علائم بالینی و سرولوژیکی مشابه لوپوس ایدیوپاتیک ظاهر می‌شود. راش تیپیک در این نوع لوپوس به گونه‌ای است که در زیر نور به صورت حلقوی یا به صورت پاپول‌های فلس فلس با یا بدون scaling.

عبارتنداز: photo-onycholysis (یعنی phototoxicity) که در آن ناخن‌ها نیز درگیر می‌شوند) و pseudoporphyria (یک عارضه حساسیت به نور bollows).

Photoallergy نسبت به phototoxicity کمتر شایع است و ناشی از یک واکنش حساسیتی به واسطه سلول‌ها است. در Photoallergy دارو به واسطه UVA تبدیل به یک آلرژن می‌شود که این واکنش هم در پوستی که در معرض آفتاب است و هم در پوستی که در معرض نیست، رخ می‌دهد. برخلاف phototoxicity که به سرعت بروز می‌کند، این عارضه حتی ممکن است ۷۲-۲۴ ساعت بعد از قرار گرفتن در معرض آفتاب بروز کند. Photoallergy به صورت درماتیت حاد، تحت حاد و یا مزمن بروز می‌کند.

درمان شامل قطع داروی مشکوک و جلوگیری از قرار گرفتن در معرض آفتاب است. کورتون‌های موضعی و تب برها ممکن است در بعضی افراد استفاده شود.

Chronic Drug-induced Skin Disorders ■ Drug-induced Lupus (DIL) □

این عارضه نادر سالانه تقریباً در ۳۰۰۰۰-۱۵۰۰۰ نفر در آمریکا رخ می‌دهد. با وجود فرضیه‌های گوناگون، هنوز علت اصلی این عارضه شناخته شده نیست. داروهایی که باعث ایجاد لوپوس می‌شوند از لحاظ ویژگی‌های فارماکولوژیکی و شیمیایی با هم متفاوت هستند و بعضی از آن‌ها potency بیشتری برای ایجاد این عارضه دارند. این داروها به ۴ دسته با خطر کم، متوسط، زیاد

مکانیسم‌های مختلفی دارد. از جمله افزایش میزان تولید ملانین، رسوب دارو یا متابولیت آن در پوست یا تغییرات ثانویه postinflammatory phototoxicity به

این تاثیرات عمدتاً در مناطقی از پوست که در معرض آفتاب هستند، دیده می‌شود. تغییر پیگمانتاسیون ممکن است به مرور زمان ناپدید شده یا ممکن است در تعداد محدودی از بیماران باقی بماند.

■ نتیجه‌گیری

با وجود این که همه واکنش‌های پوستی ناشی از داروها نیستند، ولی دست‌اندرکاران نظام سلامت باید با داروهایی که به‌طور معمول باعث ایجاد اختلال‌های پوستی حاد یا مزمن می‌شوند، آشنا باشند.

بیمارانی که دچار راش یا بثورات جلدی می‌شوند باید از لحاظ عامل ایجاد این ضایعات ارزیابی گردیده و اگر علت دارو باشد، باید سریعاً تحت درمان قرار بگیرند. این واکنش باید برای بیمار ثبت شود و در صورتی که ناشی از یک آلرژی دارویی باشد باید به بیمار توصیه شود تا از مصرف مجدد دارو خودداری کند.

صرف احتمال ایجاد عارضه پوستی برای یک دارو نباید مصرف آن را در بسیاری از افراد محدود کرد. گرچه برای کسانی که قبلاً سابقه عارضه پوستی دارویی با هر دارویی را داشته‌اند، باید احتیاط‌های لازم در نظر گرفته شود.

SLE عموماً در خانم‌ها و از سن بلوغ ایجاد می‌شود، در حالی که کسانی که دچار DIC می‌شوند عموماً در بزرگسالی مبتلا می‌شوند که میزان شیوع بین خانم‌ها و آقایان و نژاد کاکازین برابر است (البته به جز لوپوس ناشی از مینوسایکلین).

خطر DIL در کسانی که slow drug acetylators هستند، می‌تواند بیشتر باشد. با این وجود، خطر بروز DIL مانع از استفاده از داروی مورد نظر ما نمی‌شود زیرا این عارضه برگشت‌پذیر است. DIL به صورت طبیعی در عرض چند هفته بعد از قطع داروی مورد نظر برطرف می‌شود.

کورتیکواستروئید یا داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در موارد خیلی شدید می‌تواند مورد نیاز باشد (نه در موارد معمولی).

□ Drug-induced (Acneiform Eruption) Acne

این عارضه ۱ درصد کل عوارض پوستی ناشی از داروها را شامل می‌شود. ضایعات چرکی عموماً روی صورت و قسمت فوقانی تنه دیده می‌شود. کومدون عمدتاً با این آکنه همراه نیست. ضایعات ۱-۳ هفته بعد از شروع دارو ایجاد می‌شوند. حتی کورتیکواستروئید استنشاقی که در بیماران آسمی استفاده می‌شود هم می‌تواند این عارضه را ایجاد کند.

می‌توان از درمان‌های موضعی آکنه در این مورد هم استفاده کرد. این نوع آکنه به شرط قطع کردن داروی مورد نظر برگشت‌پذیر است و خوب می‌شود.

□ Drug-induced Pigmentary Changes

تغییر پیگمانتاسیون پوست (رنگدانه‌های پوست) که به وسیله داروهای مختلف ایجاد می‌شود

منابع

1. McKenna JK. Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 399-423.
2. Lazarou J. Pomeranz BH. Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1200-1205.
3. Roujeau JC. Kelly JP. Naldi L. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-1607.
4. Sylvia LM. Drug allergy, pseudoallergy, and cutaneous diseases. In: Tisdale JE. Miller DA (Eds). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 2nd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010: 51-97.
5. Valeyrie-Allanore L. Sassolas B. Roujeau JC. Drug-induced skin, nail, and hair disorders. *Drug Saf* 2007; 30: 1011-1030.
6. Law RM. Law DTS. In: Dipiro JT. Talbert RL. Yee GC (Eds). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York, NY: The McGraw Hill Companies, Inc; 2008:1661-1672.
7. Chia FL. Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 305-309.
8. Letko E. Papaliodis DN. Papaliodis GN. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 419-436.
9. Wolf R. Orion E. Marco B. Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-181.
10. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27: 849-862.
11. Ten Holder SM. Joy MS. Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-147.
12. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 142-162.
13. Gould JW. Mercurio MG. Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551-573.
14. Dufner KS. Buss LA. Kizito J. Drug-induced photosensitivity. *Hosp Pharm* 2006; 41: 196-206.
15. Vassileva SG. Mateev G. Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1993-2000.
16. Allen JE. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharm* 1993; 12: 580-587.
17. Borchers AT. Keen CL. Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 166-182.
18. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209: 135-147.
19. Chang C. Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus. *Drug Saf* 2011; 34: 357-374.
20. Vasoo S. Lupus. *Lupus* 2006; 15: 757-761.
21. Hsu S. Le EH. Khoshevis MR. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Physician*. 2001; 64: 289-296.
22. Monk B. Cunliffe WJ. Layton AM. Rhodes DJ. Acne induced by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 148-150.
23. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation: epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 253-262.

