

Kardiyolojik İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri

DERMATOLOGIC SIDE EFFECTS OF CARDIOLOGIC DRUGS

Nilgün BİLEN*, Baki KOMSUOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İZMİT

Özet

Herhangi bir ilaçla tedavi sırasında, arzu edilmeyen bir sonucun ortaya çıkması yan etki olarak değerlendirilebilir, ilaç reaksiyonları bütün organ sistemlerinde görülebildiği halde deri erüpsiyonları görünür olmaları nedeniyle daha iyi bilinirler. Bu bakımdan en sık rastlanan reaksiyonlar olarak deri reaksiyonları bildirilmektedir.

Bu makalede ilaç erüpsiyonları tanımlanmakta ve kardiyolojide kullanılan başlıca ilaç gruplarından bu erüpsiyonlara örnekler verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç erüpsiyonu

T Klin Dermatoloji 1998, 8:51-55

İlaç reaksiyonları herhangi bir organ sisteminde görülebilir. Deri erüpsiyonları görünür olmaları nedeniyle daha iyi bilinirler. Bu bakımdan en sık rastlanan reaksiyonlar olarak deri reaksiyonları bildirilmektedir (1,2). Toplumda en sık kullanılan ilaç gruplarından biri de kardiyolojik ilaçlardır. Genellikle ileri yaş gruplarında, bir veya daha fazla sayıda kardiyolojik ilaç kullanımı sık karşılaştığımız bir durumdur. Bu kişilerdeki herhangi bir dermatoz, sıklıkla ilaç erüpsiyonları ile karışabilmektedir. Çünkü ilaçlar pek çok dermatozu taklit eder tarzda döküntülere yol açabilmektedir. Çok sayıda ilaç kullanan hastalarda, dermatozun ilaca bağlı olup olmadığı, hangi ilacın buna yolaçabileceği sıklıkla tartışma konusudur.

Geliş Tarihi: 16.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Nilgün BİLEN
Yahyakaptan Konutları
F 11 Blok D: 18
PK:4105Ü İZMİT

T Klin J Dermatol 1998; 8

Summary

Any unwanted result occurring during a treatment with a drug is called as a side effect. Skin eruptions because of their visibility are known better although drug reactions can be seen in any organ system. Therefore skin lesions are reported to be the most frequently encountered reactions.

Drugs eruptions are described in this article and some examples to such eruptions caused by main groups of drugs used in cardiology are given.

Key Words: Drug eruption

T Klin J Dermatol 1998, 8:51-55

Biz; makalemizde kardiyolojik tedavi gören hasta gruplarında karşılaşılabileceğimiz ilaç erüpsiyonlarını gözden geçirdik. Kardiyolojik ilaçlara bağlı deri döküntülerine geçmeden önce ilaçların neden olabileceği dermatozlardan kısaca söz etmek yerinde olacaktır.

Anaflaksi: Bu sistemik reaksiyon ciddidir ve fatal sonuçlanabilir, Ig E'nin yolaçtığı histamin ve diğer mediatörlerin salınması sonucu oluşur (3). Aspirin, penisilin, radyoopak maddeler ve daha pek çok ilaçla meydana gelebilir (1).

Ürtiker: Tekrarlayan, geçici, kaşıntılı, ciltinli-ödemli plaklarla karakterizedir (4). Allerjik ürtiker Ig E tipi antikorlarla oluşan Tipi reaksiyonlarının veya antijenin antikorla komplemanı lüksasyon yöntemiyle kompleks yaptığı Tip 3 reaksiyonlarının kütanöz bulgusudur. Serum hastalığı ve sistemik anaflaksiye eşlik edebilir (3). En çok neden olan ilaçlar: aspirin, efedrin, fenobarbital ve kumarindir (1).

Ekzantematöz Eriipsiyon (Skarlatiniform, morbiliform): En sık karşılaşılan deri döküntülerinden olup kızıl veya kızamık benzeri ya da küçük papüllerden oluşmuş hiçbir enfeksiyöz kökenli ekzanteme benzemeyen yaygın döküntüler şeklindedir (3,5). Sıklıkla neden olabilen ilaçlar: ampisillin, fenilbutazon ve sülfonamidlerdir (3,5).

Eksfoliyatif Dermatit (Eritrodermi): Vücut yüzeyinin %70 ve daha fazlasının tutulduğu, pekçok sistematik komplikasyonla birliktelik gösterebilen ekzematöz reaksiyondur (6). İlaçlarla gelişen reaksiyonlar içinde en tehlikeli olanlarındandır(3). Allopurinol, altın, fenitoin ve İcnobarbital eksfoliyatif dermatite sıklıkla neden olabilen ilaçlardandır (1).

Fiks İlaç Erüpsiyonu: İlacın her uygulandığında karakteristik olarak aynı yer ya da yerlerde tekrarlayan döküntüdür. Sıklıkla ekslemelerde ve peniste gözlenirler. Yuvarlak, keskin sınırlı bir eritem, ödem ve bazen büll oluşabilir. İyileşme döneminden sonra uzun süren bir pigmentasyon izlenir (3,5). Altın, antimalaryal, asetaminofen ve sülfonamid tedavileri sırasında gözlenebilir (1).

Pigmentasyon Değişiklikleri: İlaçlar hipopigmentasyondan çok hiperpigmentasyona yolaçarlar (3).En çok pigmentasyona yol açan ilaçlar: tetrasiklin, minosiklin ve klorakindir (3).

Akneiform (Püstüler) Lezyonlar: Akneye benzeyen lezyonlar için kullanılır. Lezyonlar papülopüstülerdir ancak genellikle komedonlar yoktur (3). Bromür, iyodür, izonikotinic asit ve kortikosteroid tedavileri sırasında gözlenebilir (1,3).

Ekzematöz Erüpsiyonlar: Haricen uygulanan bir ilaçla gelişmiş allerjik kontakt dermatit sonucu duyarlanmış bir bireyde aynı kimyasal madde ya da türevleri sistemik olarak uygulandığında ekzematöz bir reaksiyon gelişebilir. Oral tedaviyle ilk duyarlanmanın olduğu durumlarda da ekzematöz ilaç reaksiyonları gelişebilir (3). Oral efedrin tedavisini takiben gelişen generalize dermatit olgusu bildirilmiştir (7). Bunun dışında kloralhidrat ve praktolol tedavileri sırasında da görülebilir (1,3).

Vezikülobiillöz Döküntüler: İçi şeffaf sıvı ile dolu kabarcıklar olup, çok sayıda klinik reaksiyonlar ve mekanizmalarla oluşabilir (3). Bromür, civa ve penisilin tedavileri sırasında gözlenebilir (1).

İlaca Bağlı Pemfigus: Kaptopril, penisilin ve sülfonamidlerle klinik, histolojik ve immünolojik olarak pemfigusian ayırdedilmeyen büller oluşabilmektedir (3,5).

Eritema Multiforme: Akut, periyodik, rekürrenslerle kendini gösteren hedef lezyonlarla karakterize makül, papül, vezikül ve büllleic seyredildiği bir dermatozdur. İdyopatik olabildiği gibi, enfeksiyöz sebeplere ve ilaçlara da bağlı oluşabilir. Genelde tekrarlayan olgularda ilaç akla getirilmelidir (3,4). Aspirin, barbiturat, fenobarbital ve sülfonamidler sıklıkla neden olan ilaçlardandır (1,3).

Likenoid Döküntüler: Deriden kabarık, kaşıntılı lezyonlar şeklindedir, oluş mekanizması bilinmemektedir (3). Altın ve beta-blokerlerle tedavi sırasında ortaya çıkabilir (3).

Purpura: Trombositopeniye yol açarak veya kapillaritise neden olarak oluşabilir. Bazen de ilaç ve kapiller endotelial hücrenin bir kompleks oluşturması ve buna karşı antikor oluşumuyla meydana gelebilir (3). Aspirin, penisilin ve trimetoprim-sülfometaksazol tedavileri sırasında görülebilir (1).

Lupus Eritematozus Benzeri Sendrom: Pekçok değişik ilaç lupus eritematozus benzeri reaksiyonlara yolaçabilir. Anormal laboratuvar bulguları görülmekle beraber genellikle Anti-DNA antikorları saptanmaz. Eritematöz papüller, kelebek tarzı eritem, ateş, artralji, artrit ve plevra ağrısı görülebilir (3,5). Difenilhidantoin, hidralazin ve izonikotinic asit neden olabilir (3).

Skleroderma Benzeri Lezyonlar: Mekanizması tam anlaşılamayan bu reaksiyon, sınırlı ya da generalize olabilen skleroderma şeklindedir (3). Penisilamin, bleomisin ve karbidopa tedavileri sırasında bildirilmiştir (3).

Fotosensitivite Reaksiyonları: İlaca bağlı ışık duyarlılığı; fototoksik veya fotoallerjik mekanizmalarla oluşabilir(3). Fenotiazin, griseofulvin ve klorpromazin suçlanan ilaçlardandır (1).

Hipertrikoz: Kortikosteroidler, androjenler ve progesteronların hirsutizmi indüklediği bilinmektedir (3).

Saç Dökülmesi: Sitotoksik ajanlar, heparin ve beta-blokerler saç dökülmesine neden olabilirler (3).

Dermatolojide karşımıza çıkabilecek olan ilaç reaksiyonlarını kısaca gözden geçirdikten sonra kardiyolojide kullanılan belli başlı ilaç gruplarını ve bunların yapabilecekleri deri döküntülerini incelemek yerinde olacaktır.

Kardiyolojik İlaçlar ve Dermatolojik Yanetkileri

Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Bu gruptaki tüm ilaçlar için geçerli belli potansiyel etkiler vardır. Periferik iskemi ağırlıkla olabilir, lupus eritematozus benzeri sendromu indükledikleri, likenoid veya psoriasiformis döküntülere yolaçabildikleri bilinmektedir. Nadiren psöriasisin ağırlıkla olduğu bildirilmiştir. Bu ağırlıkla immünolojik mekanizmalara dayandırılmaktadır (3,8). Fek tek ilaçlarla ilgili bildirilen yan etkiler ise şöyledir:

Asebutolol: Likenoid ve lupus eritematozus benzeri döküntüler bildirilmiştir (3).

Atenolol: FKonjunktivit ve perioküler bölgede dermatit bildirilmiştir (3).

Labetalol: Psoriasiform erüpsiyonlar, biillöz likenoid erüpsiyonlar ve S.L.E benzeri sendrom bildirilmiştir (3).

Metoprolol: Uzun süren tedavilerde psoriasis benzeri döküntüler, konjunktivit ve perioküler dermatit oluşabilir. Peyronie hastalığı nadir görülen bir yanetki olup, geçicidir (3).

Praktolol: Şimdi dünya piyasasından kalkmış bulunan bu ilaca bağlı olduğu bilinen okülökütanöz sendrom: kurugöz, konjunktivada skarlaşma, fibrozis ve metaplazi, psoriasiform veya likenoid deri döküntüleri, plevral ve perikardiyal reaksiyonları kapsamaktadır (3).

Oksiprenolol: Praktolol gibi okülökütanöz sendroma neden olabilir. Raynaud fenomeni ile ilişkili periferik deri nekrozu, lupus eritematozus benzeri sendrom ve değişik dermatitler bildirilmiştir (3).

Pindolol: Psoriasis benzeri lezyonlar, likenoid erüpsiyonlar ve S.L.E benzeri sendrom görülmüştür. Ayrıca pemfigüs benzeri antikorlar saptanmıştır (3).

Propranolol: En yaygın kullanılan beta-bloker olup, çok değişik yanetkileri tanımlanmıştır.

Likenoid, psoriasiform veya generalize ekfoliyatif dermatit şeklinde deri döküntüleri tanımlanmıştır. Bildirilen yanetkiler arasında alopesi, eritema multiforme ve Peyronie hastalığı da sayılabilir (3).

Diüretikler

Asetazolamid: Karbonik anhidraz inhibitörü olan bu ilaç çocuklarda hirsütismus nedenidir. Nadiren lüpersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (3).

Bumetanid: Nadiren hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (3).

Etakrinik asit: Henoch-Schönlein tipinde vaskülit bildirilmiştir (3).

Furosemid: Değişik tipte vezikülobiillöz erüpsiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek dozlarda (2gr/gün) fototoksik bililerin oluşabileceği ancak alışlagelmiş dozlarda kullanıldığında da biillöz pemfigoid, eritema multiforme gibi biillöz dermatozlara yolaçabileceği bilinmektedir (3).

Spirolakton: Antitestesteron etkisine bağlı olarak jinekomasti ve impotans görülebilir. Bu etkiler 100mg.m üstündeki dozlarda, uzun süre kullanımda, karaciğer hastalarında ve alkoliklerde görülebilir (9).

Thiazidler: Fotosensitiviteye sebep olabilirler. UVA ışınları ile beraber fototoksik etki gösterirler ancak bu etki sık gözlenmez. Daha sıklıkla güneş gören alanlarda likenoid, peteşiyal ve eritematöz döküntüler görülür (3).

Vazodilatörler ve Konverting Enzim İnhibitörleri

Hidralazin: Arteriyoler rezistans damarlarda direkt etkili bir vazodilatördür. Nadiren ateş, flushing, terleme ve ürtikere yolaçabilir (9).

Lupus eritematozus benzeri sendrom yanetkisi iyi bilinmektedir. Hidralazinin tedavi edilen hastaların % 8-13'ünde lupus eritematozusım laboratuvar bulguları ortaya çıkar. Burada asetillenme olayı önemlidir. 40 gr.total hidralazin alan hastalarda, yavaş asetillenlerin %60'mda ANA pozitifliği çıktığı, hızlı asetillenlerde bunun olmadığı bildirilmiştir. Total dozun 200gr.a çıktığı durumlarda her iki grupta da aynı oranda ANA (+)'liği görülür. Fakat sadece yavaş asetillen grupta klinik semptomlar ortaya çıkar. Çoğu olguda ilacın

kesilmesiyle semptomlar kaybolursa da bazen bu aylar sürebilir (5).

Endralazin: Hidralazinin yapısal analogudur. Avantajı hastanın asetillenme durumundan bağımsız olmasıdır. Lupus benzeri sendrom gözlenmemiştir (9).

Minoksidil: Sıklıkla hipertrikoza neden olur. Hipertrikoz; kadınlar tarafından istenmeyen bir yanetki olmakla beraber alopesik erkekler için yeni saçlar demektir. Kıl folikülünü stimule edici etkisi hormonal kökenli değildir ve ilaç kesildiğinde kaybolur. Trombositopeni, büllöz erüpsiyonlar ve eritema multiforme bildirilmiştir (3).

Kaptopril: Bu angiotensin-konverting enzim inhibitörünü tat duyusunda kayba, dilde ülserasyona ve aftöz stomatite neden olabilir (3).

Enalapril: Diğer bir konverting enzim inhibitörünü olan enalapril ile tedavi sırasında büllöz lezyonlar bildirilmiştir (10).

Konverting enzim inhibitörleriyle çok değişik tiplerde döküntüler oluşabileceği rapor edilmiştir (11). Generalize püstüller lezyonlar da bildirilenler arasındadır (12).

Klonidin: Pitriazis rozca benzeri lezyonlar, sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom ve psoriasis ekzazerbasyonu bildirilmiştir. Transdermal uygulamada allerjik kontakt dermatit oluşabilir (3).

Guaneridin: Hipersensitivite reaksiyonları ve nadir olmasına rağmen poliarteritis nodoza olguları bildirilmiştir (3).

Diazoxide: Geçici Hushing sıktır. Uzun süren tedavilerde hastaların yaklaşık yarısında virilizasyonun diğer belirtileri olmaksızın hiperürisemiyaya ortaya çıkabilir (3).

Metildopa: Seboreik veya nörodermatit ekzamaya benzer özelliklerde döküntüler tarif edilmiştir. Bu reaksiyonun doza bağımlı olması nedeni ile allerjik mekanizma ile oluşmadığı düşünülmektedir. Bazen ateş ve diğer allerjik semptomlarla birliktelik gösterebilen purpurik, eritematöz ve likenoid döküntüler de bildirilmiştir. Lupus benzeri sendrom görülebilir ve iyi bilinen bir yanetkisi de hemolitik anemidir (3).

Dijitaller

Digoxin: Allerjik reaksiyonlar seyrek ama ekzantematöz döküntüler, ürtiker, büllöz erüpsiyonlar ve trombositopenik purpura ve bir hastada da psoriasis benzeri döküntü bildirilmiştir (3,9).

Antiarritmikler

Kinidin: Ateş, trombositopenik purpura, ürlikeryal ve skarlatiniform erüpsiyonlar görülebilir. İlaça devam edildiğinde generalize ekfoliyatif dermatit oluşabilir. Psoriasis lezyonları alevlenebilir (3).

Amiodaron: Kullanan hastaların %30 ile %50'sinde fotosensitiviteye yolaçar. İlaç kesilse bile ışık duyarlılığı 4 ay kadar devam edebilir. Daha geç dönemde yüzde gri-mavi bir pigmentasyon görülebilir (3).

Prokainamid: Değişik tipte deri döküntüleri ve Raynaud fenomeni görülebilir. Kullanan hastaların %65'inde ilk 3-6 ayda ANA (Tliğı ortaya çıkar. Bunların %12-25'inde lupusun klinik belirtileri ortaya çıkabilir. Prokainamidin yavaş asetilasyonunun olayda rolü olduğu düşünülmektedir (5).

S.L.E deki gibi beyin ve böbrek tutulmaz, Steroid tedavisine iyi yanıt verir (9).

Fenitoin (Difenilhidantoin): Antikonvülzan olarak kullanılmasına rağmen belli oranda antiarritmik etkisi olan bir ilaçtır. Bildirilen yan etkileri arasında karaciğer, dalak ve lenf nodlarında reversibl bir psödolenfoma ve lokalize kiitanöz lezyonlar oluşabilir. Uzun süren tedaviler sonucu gerçek lenfoma da bildirilmiştir. Diğer hipersensitivite reaksiyonları arasında eritema multiforme, toksik epidermal nekrolizis, hıpus benzeri sendrom ve kozinofilik fasiitis sayılabilir. Generalize ekfoliyatif dermatit ve fiks ilaç erüpsiyonu da bildirilmiştir (3).

Antitrombotik İlaçlar

Heparin: En sık ve önemli yan etkisi kanamadır. Yaşlılarda, beraberinde ciddi bir hastalığı, gastrointestinal veya üriner patolojisi, renal disfonksiyonu, kronik alkolizmi olanlarda ve ilave antitrombotik ilaç alanlarda bu risk fazladır (9). Heparin enjeksiyonlarını takiben lokalize veya yaygın ekzematöz lezyonlar bildirilmiştir Standart heparinde ve düşük molekül ağırlıklı heparinde de

görülmektedir ve aralarında kros-reaksiyonlar bildirilmiştir (13). Vazospastik reaksiyonlar sonucu ağrı, siyanoz, kaşıntı ve ayak tabanında yanma hissi tanımlanmıştır. Kullanımdan 6-16 hafta kadar sonra alopesi görülmesi bilinen bir etkidir (3).

Oral Antikoagülanlar

Warfarin: Kumarin: En önemli komplikasyonu kanamadır, genellikle dozun uygun olmaması nedeniyle. Yüksek doz uygulamalı protokollerde kanama riski 2-5 kat fazladır. Yaşlılarda, serebrovasküler olay geçirenlerde, gastrointestinal sistem kanama hikayesi olanlarda ve aspirin kullananlarda kanama riski daha fazladır (9).

Kütanöz ve sıbkiitanöz nekroz nadirdir, kumarinin indüklediği hipokoagiilabilite sonucudur. Vit K1 enjeksiyonları ile önlenir. Genellikle tedavinin 3. ve 5. günlerinde ağrılı kırmızı yamalar şeklinde başlayıp, peteşiyal hemoraji, ekimoz ve infarktler şekline dönüşebilir. Tırnaklarda mor renk değişikliği de tanımlanmış yan etkilerdendir (3).

Warfarin tedavisinden sonra yaygın makülopapüller tarzda döküntüler de bildirilmiştir (14).

İndandionlar: Kumarinlerle benzer mekanizma sonucu oluşan kütanöz reaksiyon nadiren bildirilmiştir. Tedavi sırasında skarlatiniform, ekzematöz, eritema mulliforme veya generalize ekfoliyatif dermatit şeklinde erupsiyonlar görülebilir. Alopesi ve stomatit bu döküntülere eşlik edebilir. Parmaklarda tabletlerin elle teması sonucu, kahverengi-turuncu renk değişikliği görülebilir (3).

Trombolitikler

(APSAC) Anisoylated plasminogen-streptokinase kompleks bir trombolitik ajan olup myokard infarktüsü tedavisinde kullanılmaktadır. APSAC tedavisi gören 11 hastalık bir grupta 4 hastada makülopapüller döküntü, 1 hastada ise ürtiker gözlenmiştir (15).

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y. Dermatolojide ilaç reaksiyonları. İn: Tüzün Y et al, eds. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994:292.
2. Ural A. Allerjik İlaç Reaksiyonları. Lepra Mecmuası 1980; 11(1-3).
3. Baker H. Drug Reactions. Rook A et al. Textbook of Dermatology. İn: Baker H. Drug Reactions. Rook A et al, eds. London: Blackwell Scientific Pub, 1986: 1239.
4. Lever WF, Lever GS. Histopathology of the skin. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1990:152.
5. Millikan LE. Drug Eruptions. Moschella SL, et al. Dermatology. İn: Millikan LE. Drug Eruptions. Moschella SL, et al, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:541.
6. Lynch PJ. Dermatology, Baltimore: Williams &Wilkins., 1994: 324.
7. Villas MF, Badas AJ, Garmendia Goitia JF, Aquirre I. Generalize dermatitis due to oral ephedrine. Contact Dermatitis 1993; 29:4.
8. Halevy-S, Livni E. Beta-Adrenergic blocking drugs and psoriasis: the role of an immunologic mechanism. J Am Acad Dermatol 1993; 29:3.
9. Komsuoğlu B, Kulan FK, Tuncer C, Göldeli Ö. Kardiyovasküler Hastalıkların İlaç Tedavisi & Rehberi, İstanbul, Yener Matbaacılık Sanayi., 1996: 46, 52.
10. Rotenp-S, Donath R, Saurat JH. Enalapril and bullous eruptions. J Am Acad Dermatol 1995; 32(Pt 1).
11. Ito-K, Ito K, Sawada Y, Iga T. Toxicodynamic analysis of inflammatory reactions by an angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) in guinea-pig skin. Pharm Pharmacol 1995; 47:6.
12. Carroll J, Thaler M, Grossman E, Alder A, Iran H, Rosenthal T. Generalized pustular eruption associated with converting enzyme inhibitor therapy. Cutis 1995; 56:5.
13. Mathelier-Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F. Cutaneous reactions to heparin: immunological and clinical aspects. Presse Med 1995; 24:6.
14. Antony SJ, Krick SK, Mehta PM: Unusual cutaneous adverse reaction to warfarin therapy. South Med J 1993; 8:12.
15. Dykewicz MS, Me Morrow NK. Davison R, Fintel DJ, Zull CC, Rutledge JL. Drug eruptions and isotypic antibody responses to streptokinase after infusions of anisoylated plasminogen-streptokinase complex (APSAC anistreplase). J Allergy Clin Immunol 1995; 95 (5pt).